



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

Valor Pronóstico del Perfil Mutacional en el Cáncer de  
Colon

Prognosis Value of the Mutational Profile in Colon  
Cancer

**Autora:** Marina García Arranz

**Director/es:** Javier Román Gómez  
Javier Freire Salinas

Santander, junio 2021

## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, quiero dar las gracias a los tutores de este trabajo, Dr. Javier Román Gómez (Jefe de Sección del Servicio de Anatomía Patológica) y Javier Freire Salinas (Técnico Superior Biólogo) por su esfuerzo y dedicación durante estos meses.*

*Quiero agradecer también a mi hermano Martín su ayuda tanto con la metodología como con la Estadística, y por resolver cualquier situación de crisis tecnológica.*

*Por último, agradecer a mi familia el apoyo recibido estos años, a mis compañeros con los que empecé y con los que termino esta carrera, y por supuesto a las que conforman mi red de apoyo, mis amigas.*

## ÍNDICE

Palabras clave .....	4
Abstract.....	4
Resumen .....	4
Objetivos.....	4
1. Introducción.....	5
1.1. Epidemiología.....	5
1.2. Factores de riesgo y protectores .....	6
1.3. Patogenia.....	9
1.4. Clasificación histológica .....	12
1.5. Clínica .....	14
1.6. Diagnóstico.....	16
1.7. Estadiaje .....	19
1.8. Tratamiento.....	22
1.8.1. Tratamiento endoscópico .....	22
1.8.2. Tratamiento quirúrgico.....	23
1.8.3. Tratamiento radioterápico .....	24
1.8.4. Tratamiento sistémico.....	25
1.9. Prevención.....	28
1.9.1. Prevención primaria.....	28
1.9.2. Prevención secundaria.....	28
1.9.2.1. Pruebas basadas en heces.....	29
1.9.2.2. Estudios endoscópicos.....	30
1.9.2.3. Pruebas radiológicas.....	30

1.9.2.4. Marcadores plasmáticos .....	31
1.9.3. Prevención terciaria.....	32
1.10. Pronóstico .....	32
1.10.1. Factores patológicos .....	33
1.10.2. Factores clínicos .....	35
1.10.3. Factores moleculares.....	36
1.10.3.1. Mismatch repair system (MMR).....	36
1.10.3.2. RAS y BRAF .....	37
1.10.3.3. Otros marcadores moleculares.....	37
1.10.3.4. Perfiles moleculares pronósticos .....	37
1.10.3.5. Clasificación molecular .....	37
2. Oncogenes RAS y BRAF.....	38
2.1. Mutaciones y sus generalidades.....	38
2.2. BRAF.....	39
2.2.1. BRAF como factor pronóstico .....	40
2.3. RAS.....	40
2.3.1. KRAS como factor pronóstico .....	41
2.3.2. NRAS como factor pronóstico .....	42
3. Metodología.....	43
4. Resultados y discusión .....	44
5. Conclusiones .....	45
6. Anexo .....	47
7. Bibliografía .....	52

## **PALABRAS CLAVE**

Cáncer colorrectal (CCR).

Pronóstico.

KRAS.

NRAS.

BRAF.

## **ABSTRACT**

Colorectal cancer (CRC) is an extremely frequent entity and is the second leading cause of global cancer mortality. The study of pathogenic pathways and histology has helped to identify those genetic, epigenetic alterations and oncogenes involved in the development of this pathology. The presence of mutations in the RAS and BRAF oncogenes imply resistance to certain systemic treatments (anti-EGFR drugs) and a variable prognosis. The descriptive and statistical analysis performed in this work demonstrates the relationship between the mutational status of the KRAS, NRAS and BRAF genes, disease mortality and progression-free time in CRC. In terms of survival, mutations in exon 2 of NRAS reflect an adverse prognosis compared to mutations in KRAS. In terms of median progression-free time, this is similar being higher in KRAS mutations and lower in NRAS and BRAF, according to the literature. Therefore, the detection of this type of markers can provide insight into progression and prognosis.

## **RESUMEN**

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad extremadamente frecuente, supone la segunda causa de mortalidad por cáncer global. El estudio de las vías patogénicas y la histología han ayudado a identificar aquellas alteraciones genéticas, epigenéticas y oncogenes implicados en el desarrollo de esta patología. La presencia de mutaciones en los oncogenes RAS y BRAF implican resistencias a ciertos tratamientos sistémicos (fármacos anti-EGFR) y un pronóstico variable. El análisis descriptivo y estadístico realizado en este trabajo demuestra la relación entre el estado mutacional de los genes KRAS, NRAS y BRAF; la mortalidad por la enfermedad y el tiempo libre a la progresión en el CCR. En términos de supervivencia, las mutaciones en el exón 2 de NRAS reflejan un pronóstico adverso en comparación con las mutaciones en KRAS. En cuanto a la mediana del tiempo libre de progresión, esta es similar siendo mayor en las mutaciones de KRAS y menor en NRAS y BRAF, coincidiendo con la literatura. Por lo tanto, la detección de este tipo de marcadores puede ofrecer una visión de la evolución y el pronóstico.

## **OBJETIVOS**

Realizar una revisión general sobre el cáncer colorrectal y más exhaustiva sobre el valor pronóstico de las mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF. Además de la creación

de una base de datos con el fin de analizar la asociación de estas mutaciones con la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad extremadamente común, representa aproximadamente el 10% de los diagnósticos de cáncer y defunciones debidas a éste anuales<sup>1</sup>.

### **1.1. EPIDEMIOLOGÍA**

Las cifras globales del 2020 presentadas por la IARC (International Agency for Research on Cancer) referentes a la tasa de incidencia sitúan al CCR en tercera posición (10%) por detrás del cáncer de mama (11,7%) y de pulmón (11,4%). Si lo estratificamos por sexos obtenemos que en mujeres se encuentra en segunda posición con una incidencia del 9,4% por debajo del cáncer de mama (23,4%); en hombres se sitúa en tercera posición con una incidencia ligeramente superior a la global (10,4%), por debajo del cáncer de próstata (14,1%) y de pulmón (14,3%)<sup>2</sup>. En Cantabria los datos recogidos en 2015 muestran que el CCR es el cáncer con la mayor tasa de incidencia, seguido del cáncer de pulmón, registrándose 426 nuevos casos de CCR con unas tasas ajustadas a la población europea en torno a los 36 casos por cada 100.000 habitantes (Registro de Tumores de Cantabria)<sup>3</sup>.

En cuanto a la tasa de mortalidad, globalmente el cáncer de pulmón se encuentra en cabeza (18%), seguido del CCR (9,4%) y el hepatocarcinoma (8,3%). Estratificando de nuevo por sexos, observamos como en ambos casos el CCR se encuentra en tercera posición (9,5% mujeres y 9,3% hombres); en las mujeres se encuentra precedido del cáncer de mama (15,5%) y del cáncer de pulmón (13,7%); y en los hombres el cáncer de pulmón encabeza la lista (21,5%), seguido del cáncer de próstata (10,4%)<sup>2</sup>. En la Unión Europea existe una variabilidad de la tasa de mortalidad entre 15 y 20 por 100.000 en varones y entre 9 y 14 por 100.000 en mujeres. En cuanto a España, la supervivencia a los 5 años de cáncer de colon es del 57,1% y del 56,4% en el cáncer de recto<sup>3</sup>. Por consiguiente, el CCR se trata de una entidad frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer global<sup>2</sup>.

Geográficamente la incidencia de CCR se presenta de forma variable triplicándose en los países en vías de desarrollo, mientras que la tasa de mortalidad se mantiene estable de manera global. Las incidencias más elevadas de cáncer de colon se encuentran en Europa (Hungría, específicamente hombres; Eslovenia, Eslovaquia; Holanda; y Noruega, concretamente mujeres), Oceanía (Australia y Nueva Zelanda), Norteamérica, Uruguay y el este asiático (Japón, Corea del Sur y Singapur, concretamente mujeres). Sucede algo similar en el cáncer de recto con una mayor incidencia en varones en Corea del Sur y en mujeres en Macedonia. Globalmente, tienden a estar disminuidas en África y el sur de Asia<sup>4</sup>. Esta variabilidad geográfica puede atribuirse a las diferentes dietas y la exposición a factores de riesgo y factores protectores, que discutiremos en el siguiente apartado, sustentado sobre una predisposición genética determinada<sup>5</sup>.

En una publicación de 2017 se describen una serie de patrones temporales globales en relación con los diferentes niveles de desarrollo<sup>4</sup>:

- “Incremento de ambas tasas de incidencia y mortalidad en la última década, incluyendo los países bálticos, Rusia, China y Brasil”.
- “Incremento de la tasa de incidencia y disminución de la tasa de mortalidad: Canadá, Reino Unido, Dinamarca y Singapur”.
- “Disminución de ambas tasas: Estados Unidos, Japón y Francia”.

El nivel socioeconómico es un indicador de riesgo de CCR, un estudio ha demostrado que el riesgo de desarrollo de CCR se ha incrementado aproximadamente un 30% en el quintil más bajo en comparación con el más alto. Se cree que factores tales como la dieta, la actividad física, el consumo de tabaco y la obesidad reflejan una proporción sustancial de la divergencia socioeconómica en el riesgo de CCR de nueva aparición<sup>5</sup>.

Cabe destacar la relación de la edad con el desarrollo de CCR esporádico, se ha observado como la incidencia se incrementa de forma significativa a partir de los 40 años. En Estado Unidos la incidencia en mayores de 50 años ha ido disminuyendo, mientras que ésta ha aumentado en los menores de esta edad en cáncer de colon izquierdo y de recto fundamentalmente. El 86% de los pacientes diagnosticados menores de 50 años son sintomáticos, es decir, se está diagnosticando en un estadio avanzado lo cual sugiere que este incremento de la tasa de incidencia es real y no atribuible a los programas de detección precoz. Más adelante veremos que no hay una recomendación con respecto al inicio de los programas de detección precoz en menores de 50 años a excepción de aquellos con antecedentes familiares o personales de desarrollo de un síndrome hereditario. A pesar de que actualmente no exista un consenso en cuanto a la posibilidad de disminuir la edad de inicio del cribado, en 2018 la American Cancer Society emitió una recomendación “cualificada” para comenzar a estudiar a aquellas personas con riesgo promedio de CCR a la edad de 45 años<sup>5</sup>.

En cuanto a la tasa de mortalidad se ha visto una tendencia a la baja desde los años ochenta en los países más desarrollados asociándose en cierta medida al diagnóstico y tratamiento precoz de los pólipos, detección de CCR en estadios precoces y al desarrollo de las terapias primarias y adyuvantes. Globalmente Estados Unidos es uno de los países con la tasa de supervivencia más elevada, sin embargo, la mortalidad continúa al alza en Centroamérica, Sudamérica y Europa del este como se refleja en la OMS debido a la limitación de los recursos e infraestructuras sanitarias<sup>5</sup>.

## **1.2. FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES**

La información referente a estos factores tiene una asociación mayor con el cáncer de colon que de recto, a pesar de esto se consideran factores asociados a ambos tipos de cáncer como una única entidad (CCR)<sup>5</sup>.

Podemos clasificar los factores de riesgo en tres grupos bien definidos<sup>5</sup>:

A. “Factores que influyen en las recomendaciones de detección precoz”<sup>5</sup>:

- Los síndromes hereditarios de CCR son los principales factores de riesgo; entre ellos destacamos la poliposis adenomatosa familiar (FAP), la poliposis asociada al gen MUTYH (MAP) y el síndrome de Lynch. La presencia de este tipo de patologías en los antecedentes del individuo supone una modificación de la edad de inicio del cribado. En el caso del síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (HBOC), no existe consenso ya que no hay datos concluyentes que hagan modificar el protocolo de detección precoz<sup>5</sup>.
- La enfermedad inflamatoria intestinal es un factor de riesgo importante, tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn (tenemos menos información con respecto a esta última entidad)<sup>5</sup>.
- La radiación abdomino-pélvica previa, en pacientes con neoplasia que han sido tratados con radioterapia<sup>5</sup>.
- La fibrosis quística supone un riesgo de desarrollo de otras entidades entre las que se encuentra el CCR, por ello la Cystic Fibrosis Foundation ha desarrollado unas guías en relación con la detección precoz de esta entidad<sup>5</sup>.
- La acromegalia supone un aumento del riesgo de desarrollo de adenomas y de CCR, sobre todo en pacientes con mal control de la enfermedad. Las guías de la Acromegaly Consensus Group recomiendan la realización de una colonoscopia para la detección y tratamiento precoz de los pólipos colónicos premalignos en el momento del diagnóstico de la enfermedad<sup>4</sup>.

B. “Factores que pueden influir en las recomendaciones de detección precoz”<sup>5</sup>:

- La raza. En Estados Unidos se ha evidenciado un incremento del riesgo de desarrollo de CCR en la comunidad afroamericana, además de un aumento de la mortalidad de hasta el 20% en comparación con la raza caucásica, una presentación más precoz y una localización predominantemente proximal. No obstante no queda esclarecida la causa de esta variabilidad interracial, se sospecha que pueda estar relacionado con la falta de accesibilidad a los programas de detección precoz, al diagnóstico y el tratamiento de los pólipos en el colon. Tanto la American College of Gastroenterology (ACG) como la American College of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) recomiendan un inicio del programa detección precoz a los 45 años, mientras que la United States Preventive Service Task Force (USPSTF) y la United States Multi-Society Task Force (USMSTF) no consideran necesarias dichas modificaciones<sup>5</sup>.
- El sexo. Se ha objetivado como la tasa de mortalidad es un 25% mayor en hombres que en mujeres. En referente a la localización, las mujeres postmenopáusicas presentan con mayor frecuencia una distribución proximal tanto de adenomas colónicos como neoplasias. A pesar de ello, ninguna organización estadounidense recomienda una modificación del protocolo de detección precoz de CCR<sup>5</sup>.



C. “Factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de detección precoz”<sup>5</sup>:

- La obesidad. Se produce un aumento del riesgo significativo de desarrollo de CCR en aquellos que sufren un aumento de peso considerable entre la edad adulta y los 50 años, además en estos pacientes se ve incrementada la tasa de mortalidad. En ambos casos, el riesgo se puede ver reducido tras la cirugía bariátrica<sup>5</sup>.
- La diabetes mellitus y resistencia a la insulina. La insulina es un factor de crecimiento importante en las células de la mucosa del colon por lo que una hiperinsulinemia puede ver favorecida la estimulación del crecimiento de las células tumorales<sup>5</sup>.
- La carne roja y procesada. La IARC ha clasificado la carne procesada como un “carcinógeno tipo I (misma categoría que el asbesto, tabaco y alcohol)”<sup>4</sup> y la carne roja como un “posible carcinógeno.” Se ha objetivado como en pacientes con un consumo excesivo de este tipo de alimentos la localización tumoral es predominantemente distal<sup>5</sup>.
- El consumo de tabaco supone un incremento del riesgo de desarrollo de pólipos y un incremento de las tasas de incidencia y mortalidad de CCR (asociación más fuerte con el cáncer rectal)<sup>5</sup>.
- El alcohol. Varios estudios han demostrado la asociación del alcohol con el riesgo de desarrollo de CCR, incluso si se trata de un “consumo leve (= o < 1 bebida/día)”<sup>5</sup>.
- La terapia de deprivación androgénica. Un estudio realizado en pacientes con cáncer de próstata sometidos a orquidectomía o en tratamiento a largo plazo con este tipo de terapias ha evidenciado un incremento del riesgo de CCR, el cual aumenta con el aumento de la duración de esta terapia. Se cree que puede deberse a una resistencia a la insulina<sup>5</sup>.
- Colectomía. En pacientes colectomizados se ha objetivado un ligero incremento del riesgo de CCR de localización proximal pudiendo estar relacionado con la alteración de la composición de la bilis tras la intervención<sup>5</sup>.

Los factores protectores son aquellos que se asocian a una disminución del riesgo de desarrollo de CCR; no obstante, éstos no son utilizados para la estratificación de las recomendaciones de detección precoz. Los principales factores protectores estudiados son<sup>5</sup>:

- La actividad física regular. Se ha objetivado como ejerce un efecto protector, aunque todavía no se han puesto en marcha ensayos de intervención de la actividad física con el fin de prevenir el CCR<sup>5</sup>.

- La dieta. No existen datos con los que se pueda llegar a un consenso en cuanto a qué dieta es la más adecuada ya que el consumo elevado de frutas y verduras demuestra un beneficio mínimo en comparación con una dieta equilibrada. Un alto consumo de “fibra, pescado (ácidos grasos omega 3), lácteos, vitaminas B6 y D, magnesio, café y calcio” puede estar asociado con un riesgo bajo aunque no los datos no son concluyentes<sup>5</sup>.
- Fármacos. El uso de un número no discriminativo de fármacos se ha visto asociado a un efecto quimio-preventivo leve-moderado en pacientes con riesgo estándar y riesgo elevado de CCR. Entre los diferentes agentes, los más importantes son la aspirina y los AINEs cuyo consumo regular implica una reducción del 20-40% del riesgo de desarrollar adenomas y CCR en la población general<sup>4</sup>. La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ha recomendado la aspirina a aquellos con al menos un 10% de riesgo de eventos cardiovasculares aprovechando los efectos sobre el cáncer, los cuales son más fuertes que los cardiovasculares<sup>5</sup>.

### 1.3. PATOGENIA

La carcinogénesis humana se explica por la teoría de la evolución clonal que describe como las mutaciones hereditarias (mutación de la línea germinal) o esporádicas (suelen surgir durante el crecimiento y/o desarrollo del tejido) generan una ventaja selectiva de la proliferación y crecimiento de estas células mutadas sobre las normales, llegando a superar en número a las sanas. Además, una de estas células que surgen de la mutación inicial puede adquirir otra mutación secundaria, que va a favorecer de forma añadida a la proliferación y expansión de las células mutadas adquiriendo capacidad invasiva y metastásica<sup>6</sup>.

El modelo genético en el que se exponen las bases moleculares del CCR descritas en los años noventa por los investigadores Fearon y Vogelstein, manifiesta que el acúmulo de alteraciones genéticas favorece el crecimiento de las células epiteliales del colon. Estudios posteriores han ratificado este modelo en el que se describe la necesidad de mutaciones germinales o somáticas para la malignización, mientras que el acúmulo de numerosas mutaciones (no su secuencia) va a ser el aspecto determinante en el comportamiento tumoral. Es decir, las mutaciones de la línea germinal van a ser las culpables de los síndromes hereditarios comunes tales como la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch; en cambio el acúmulo de mutaciones somáticas va a ser el responsable de los cánceres esporádicos<sup>6</sup>.

Dentro de este modelo se distinguen dos grupos de genes implicados en el desarrollo del CCR, los genes supresores de tumor (APC, DCC y TP53) y los oncogenes (RAS, BRAF y CTNNB1)<sup>7</sup>:

- Gen APC. Se trata del gen de la poliposis adenomatosa *coli* que codifica una proteína encargada del mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal. Esta proteína forma parte de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina que interviene en la regulación de los procesos de proliferación, diferenciación

celular y la apoptosis. Otra de sus funciones es la regulación del citoesqueleto, de forma que controla tanto la adhesión como migración celular y la segregación cromosómica. Se ha visto como en adenomas colorrectales en estadio temprano existen anomalías cromosómicas derivadas de mutaciones en la proteína APC, contribuyendo a la inestabilidad cromosómica (mecanismo tumorigénesis). Por lo tanto, las mutaciones germinales y somáticas de este gen son las alteraciones primarias que acontecen en la vía adenoma-carcinoma<sup>7</sup>.

- Gen CTNNB1. La proteína derivada de dicho gen participa en la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina al igual que la anterior<sup>7</sup>.
- Gen TP53. Se trata de un gen supresor de tumor, es decir, es un factor de transcripción encargado de inhibir el crecimiento celular y estimular la muerte celular inducida por estrés; característicamente se encuentra entorno al 50% de todos los cánceres. Su función global es mantener la estabilidad del genoma controlando el ciclo celular e influyendo en la transcripción de otros genes<sup>7</sup>.
- Gen DCC. El gen Carcinoma Colorectal Deleted, tipificado dentro del grupo de genes supresores de tumor, genera una proteína que forma parte del mecanismo de apoptosis, adherencia, diferenciación y crecimiento celular. La pérdida de una de las regiones de este gen se encuentra en el 70% de los CCR<sup>7</sup>.
- Genes RAS. Se trata de un protooncogen capaz de codificar proteínas de la familia RAS (HRAS, KRAS y NRAS), proteínas G con propiedad GTPasa, que conforman la cascada de señalización RAS. Dicha cascada interviene en el control de la regulación del ciclo celular, apoptosis, migración, crecimiento, quimiotaxis, diferenciación y proliferación celular<sup>7</sup>.
- Gen BRAF. Este protooncogen pertenece a la vía de señalización RAS-RAF-MAPK, igual que las proteínas anteriores, de modo que las mutaciones en dicho gen favorecen la proliferación y supervivencia celular<sup>7</sup>.

De manera adicional a las mutaciones germinales o somáticas que inician el proceso de tumorigénesis, son necesarias otras mutaciones que van a intervenir en el desarrollo tumoral a través de las denominadas vías moleculares de la tumorigénesis colorrectal en las que distinguimos<sup>6</sup>:

- Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN). A través de esta vía se van a producir una serie de anomalías cromosómicas (deleciones, inserciones y pérdidas de heterocigosidad) que van a dar lugar a las mutaciones de ganancia de función. Esto se traduce en una estimulación de aquellas vías facilitadoras de la proliferación celular (aumento de la actividad de los oncogenes) y una disminución de la actividad de los genes supresores de tumor<sup>6</sup>. Este tipo de alteraciones supone el principal mecanismo de desarrollo de los CCR esporádicos (70-85%)<sup>7</sup>, asimismo se puede ver en los cánceres hereditarios siendo característico de la poliposis adenomatosa familiar<sup>6</sup>.

- Vía de inestabilidad de microsatélites (MSI) o vía mutadora. Los microsatélites son secuencias altamente repetitivas con capacidad para generar errores por incorrecto apareamiento de las hebras del ADN, de forma que dichos errores (inserciones y deleciones) van a ser corregidos por una serie de proteínas que conforman el sistema de reparación de apareamientos erróneos o mismatch repair system (MMR). Las mutaciones que afectan a los genes del MMR (más frecuentes en MHL1 y MSH2) provocan un silenciamiento de estas proteínas y por tanto un acúmulo de mutaciones en estas secuencias, que generan la inestabilidad de microsatélites (fenotipo alta inestabilidad, MSI-H). Se da principalmente en el síndrome de Lynch, aunque se han encontrado niveles altos de MSI entorno al 15% de los CCR esporádicos (en estos casos el silenciamiento se produce mayoritariamente por la hipermetilación del promotor del gen MLH1)<sup>6</sup>.
- Vía del fenotipo de hipermetilación (CIMP+). Dentro de las alteraciones epigenéticas capaces de provocar el silenciamiento de la expresión de algunos genes (incluidos los MMR) se encuentran la hipo e hipermetilación del ADN y la pérdida de impronta. Aquellos CCR con alta metilación de algunas islas CpG se denominan tumores CIMP+<sup>6</sup>. Estas alteraciones suponen el segundo mecanismo más común del los CCR esporádicos (15%)<sup>7</sup>, también suele verse en los pólipos hiperplásicos y los serrados<sup>6</sup>. Tanto esta vía como la anterior están relacionadas con los tumores que presentan mutaciones activadoras del gen BRAF (codón V600E), presentándose con frecuencia en pacientes fumadores con CCR esporádico y de manera casi exclusiva en los CCR MSI-H y CIMP+<sup>6</sup>.

Una vez analizados los genes implicados y las vías adicionales que van a ser diana de las mutaciones que van a provocar el desarrollo del CCR<sup>6</sup>, como se muestra en la figura 1<sup>1</sup>, se pueden distinguir tres vías fundamentales: vía adenoma-carcinoma, vía serrada de la carcinogénesis y la inestabilidad de los microsatélites<sup>6</sup>.

La vía adenoma-carcinoma es considerada la principal vía por la cual se cree que se generan estas lesiones malignas<sup>6</sup> (70-90% CCR)<sup>1</sup>. La renovación epitelial tiene lugar de forma exclusiva a nivel de la base de las criptas de modo que las nuevas células van diferenciándose y disminuyendo su capacidad proliferativa a medida que alcanzan la superficie luminal; actualmente se sostiene que la perturbación de los mecanismos de control de dicha renovación es el origen de los pólipos adenomatosos, que al crecer de tamaño acaban convirtiéndose en adenomas displásicos con capacidad invasiva. Como se ha explicado anteriormente, las mutaciones en el gen APC (germinales o somáticas) en conjunto con la inestabilidad cromosómica van a generar la mayoría de los CCR esporádicos y principalmente el FAP (estos mantienen la estabilidad de los microsatélites). Esta teoría está respaldada por los siguientes hallazgos<sup>6</sup>:

- Los carcinomas en estadios precoces suelen sustentarse con frecuencia en el seno de grandes pólipos adenomatosos, y en los casos en los que no sea así, los alrededores de los CCR suelen presentar cambios adenomatosos<sup>6</sup>.

- La distribución de ambos tipos de lesiones es similar a lo largo del intestino grueso, además se han objetivado la presencia de adenomas entre diez y quince años antes de la aparición del cáncer (esporádico y familiar) <sup>6</sup>.
- Numerosos estudios han demostrado el beneficio de la extirpación de los pólipos adenomatosos en relación con la tasa de incidencia de CCR <sup>6</sup>.

A pesar de la creencia de que la mayoría de los CCR tienen su origen en los pólipos adenomatosos, los estudios más recientes muestran como existe una vía alternativa (10-20% CCR) <sup>1</sup> en la que los pólipos serrados (pólipos hiperplásicos, adenomas/pólipos serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales) son considerados lesiones precursoras. Suele iniciarse con mutaciones en los oncogenes BRAF y KRAS progresando a través de las alteraciones epigenéticas y pudiendo generar tumores con estabilidad o inestabilidad de microsatélites <sup>6</sup>.

Por último, la vía más inusual (2-7% CCR) <sup>1</sup> caracterizada por mutaciones germinales que afectan al gen de las proteínas MMR provocando una inestabilidad de microsatélites, es la vía característica del síndrome de Lynch <sup>6</sup>.

La clasificación molecular del CCR desarrollada en 2014, distingue cuatro subtipos moleculares consensuados (CMS) en función de los genes mutados y las vías de la patogénesis <sup>1</sup>:

1. *"CMS 1 o MSI inmune"*.
2. *"CMS 2 o canónico"*.
3. *"CMS 3 o metabólico"*.
4. *"CMS 4 o mesenquimal"*.

Hablaremos más adelante de la implicación de esta clasificación como marcador predictivo y pronóstico de la enfermedad.

En relación a la localización de las neoplasias podemos diferenciar el cáncer de recto, cáncer de colon izquierdo (unión rectosigmoidea, sigma, colon descendente, flexión esplénica y tercio distal del colon transversal) y cáncer de colon derecho (dos tercios proximales de colon transversal, flexura hepática, colon ascendente y ciego). Como vemos en la figura 2 <sup>1</sup>, esta distinción implica una serie de características biológicas y embrionarias distintas además de la heterogeneidad de alteraciones moleculares que va a influir en el pronóstico de la enfermedad <sup>1</sup>.

#### **1.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

Los carcinomas suponen la forma histológica mayoritaria de los cánceres de colon y recto siendo el 90% adenocarcinomas, mientras que el resto de formas (neuroendocrinas, hamartomas, linfomas y las neoplasias mesenquimales) son excepcionales <sup>8</sup>.

El grado de diferenciación histológica viene dado por el grado de formación de las glándulas; en los tumores diferenciados es mayor mientras que en los moderadamente

diferenciados (tumores de bajo grado en el sistema de clasificación de dos niveles de la OMS) es menor. Los adenocarcinomas poco diferenciados o indiferenciados (tumores de alto grado) no presentan glándulas convencionales sino estructuras con una morfología y características diferentes (células con atipia, infiltrantes, dispuestas en láminas y con alta tasa de mitosis)<sup>8</sup>.

La College of American Pathologist (CAP) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) recomiendan el uso de un sistema de clasificación en cuatro niveles, ya que en Estados Unidos los registros de cáncer llevan utilizando sistemas de tres o cuatro niveles en el resto de las patologías. Los diferentes grados histológicos recomendados por el CAP han sido definidos exclusivamente por el grado de formación de las glándulas obteniendo la siguiente clasificación<sup>8</sup>:

- *“Grado 1. Bien diferenciado (>95% de formación de glándulas)”<sup>8</sup>.*
- *“Grado 2. Moderadamente diferenciado (50 a 95% de formación de glándulas)”<sup>8</sup>.*
- *“Grado 3. Pobrementemente diferenciado (<50% de formación de glándulas)”<sup>8</sup>.*
- *“Grado 4. Indiferenciado (sin formación de glándulas o mucina; sin diferenciación escamosa o neuroendocrina)”<sup>8</sup>.*

La Clasificación de Tumores del Aparato Digestivo de la OMS en su última edición (quinta) recomienda un sistema de clasificación más simplista en dos niveles<sup>8</sup>:

- Bajo grado. Más del 50% de formación de glándulas, es decir, los bien diferenciados y moderadamente diferenciados<sup>8</sup>.
- Alto grado. Menos del 50% de formación de glándulas, incluyen los mal diferenciados<sup>8</sup>.

Esta simplificación en dos grados es más útil a la hora del análisis pronóstico de los diferentes grados histológicos de hecho, las clasificaciones de tres y cuatro grados se unifican en dos grupos para este análisis<sup>8</sup>.

Por otro lado, la OMS presenta la clasificación de los carcinomas de colon y recto según sus características histológicas de la que destacamos<sup>8</sup>:

- Los carcinomas mucinosos son un tipo de adenocarcinomas que se definen por una producción excesiva de mucina extracelular “mucina  $\geq 50\%$  de la masa tumoral” que favorece la invasión a través de las paredes del colon. Representan entre el 11% y el 17% de los CCR siendo más frecuentes en el colon distal<sup>8</sup>.
- Los carcinomas de células en anillo de sello (no formadores de glándulas), también adenocarcinomas, están formados en  $\geq 50\%$  por células tumorales cuyo núcleo se encuentra desplazado debido a la gran cantidad de mucina intracelular. Son agresivos, con facilidad para la diseminación intramural y la

carcinomatosis peritoneal; afortunadamente suponen entre el 1% y 2% de los CCR<sup>8</sup>.

- Los carcinomas adenoescamosos (0,05-0,2% de los CCR) son aquellos que poseen áreas de diferenciación escamosa y se localizan con frecuencia en el colon distal. La tasa de mortalidad general de esta variante es mayor que la de los adenocarcinomas<sup>8</sup>.
- Los carcinomas medulares, subtipo del adenocarcinoma no formador de glándulas, constan de células poligonales eosinofílicas de gran tamaño que se desarrollan sobre láminas sólidas y se encuentran con una gran cantidad de linfocitos infiltrantes del tumor<sup>8</sup>.
- Los tumores neuroendodrinicos son aquellos que surgen de las células neuroendocrinas distribuidas por todo el organismo, siendo bastante frecuentes en el epitelio intestinal, lo cual contrasta con la baja incidencia de este tipo de tumores<sup>8</sup>. Se dividen en aquellos de alto grado o poco diferenciados, agresivos con tendencia a la metastatización<sup>9</sup>; y los de bajo grado, bien diferenciados o carcinoides con mejor pronóstico que los adenocarcinomas<sup>8</sup>. La implicación pronóstica de la diferenciación neuroendocrina dentro de otras variantes histológicas tales como el adenocarcinoma no está clara aun así, su hallazgo es importante<sup>8</sup>.

## 1.5 CLÍNICA

El CCR se caracteriza por ser una entidad asintomática hasta el momento del diagnóstico<sup>1</sup>. A pesar de la gran participación del cribado, la mayor parte de los pacientes con CCR (70-90%) se diagnostican cuando presentan sintomatología, es decir, en estadios más avanzados de la enfermedad; de manera que los síntomas se deben en su gran mayoría al crecimiento intraluminal del tumor y/o al crecimiento en estructuras adyacentes. Por lo tanto, vamos a distinguir tres formas de presentación<sup>10</sup>:

1. El paciente presenta síntomas y/o signos sugestivos de CCR<sup>10</sup>.
2. Paciente asintomático diagnosticado a través del programa de detección precoz<sup>10</sup>.
3. Situación clínica que requiere atención urgente: obstrucción intestinal, peritonitis o hemorragia digestiva aguda (menos frecuente)<sup>10</sup>.

Diferenciaremos la clínica según dos aspectos: la extensión de la enfermedad y la localización del tumor. Según la extensión distinguimos<sup>10</sup>:

- Tumor local. Característicamente se va a presentar (en orden de frecuencia) mediante cambios en el tránsito intestinal, hemorragia rectal en combinación o no con el anterior (es la asociación de síntomas más frecuente), masa abdominal o rectal, anemia ferropénica y dolor abdominal generalizado o localizado. Con

menos frecuencia se puede presentar en forma de obstrucción intestinal cursando con distensión abdominal, náuseas y vómitos (se da en cánceres que rodean al intestino que forman la imagen del “núcleo de manzana” en el enema de bario). En los últimos estudios realizados, parece que la anemia ferropénica debida a un sangrado crónico cada vez es más frecuente en aquellos diagnosticados de CCR<sup>10</sup>.

- Enfermedad metastásica. Como se ha explicado anteriormente, la mayor parte de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados por lo que este tipo de signos y síntomas son muy comunes (en Estados Unidos representa aproximadamente al 20% de los pacientes sintomáticos). Esta entidad puede diseminarse tanto por vía linfática y hematógena como por contigüidad y vía transperitoneal destacando las metástasis en los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo. Debido a que la vena porta es el drenaje de las principales venas del tracto digestivo, las metástasis producidas por diseminación hematógena más frecuentes son las hepáticas seguidas de las pulmonares y las óseas. En la parte distal del aparato gastrointestinal la circulación venosa inferior drena directamente en la vena cava inferior por lo que las primeras metástasis de los cánceres rectales son de localización pulmonar<sup>10</sup>.

Con respecto a la sintomatología más frecuente relacionada con la localización del tumor diferenciamos<sup>10</sup>:

- Colon ascendente o proximal. La sintomatología es más larvada por lo que se diagnostica en estadios más avanzados, destacando la pérdida de peso y la anemia ferropénica<sup>11</sup>. La anemia ferropénica debida a pérdidas de sangre diarias es “cuatro veces mayor, aproximadamente 9 ml/día” en cánceres de localización cecal y de colon ascendente<sup>10</sup>.
- Colon descendente o distal. Las alteraciones del tránsito intestinal son más frecuentes en esta localización, en el colon proximal el contenido fecal es de consistencia más líquida y el calibre intraluminal es mayor por lo que es más difícil que se produzca una obstrucción<sup>10</sup>. En esta localización también destaca la hematoquecia<sup>11</sup>.
- Recto. La rectorragia es un síntoma frecuente en enfermedad benigna y maligna por lo que ante este hallazgo se debe sospechar malignidad y hacer un estudio más exhaustivo ya sea nivel de búsqueda de factores de riesgo que sugieran malignidad como valorar la necesidad de estudios de imagen más completos<sup>1</sup>. Además, se puede presentar dolor rectal, tenesmo y disminución del calibre de las heces<sup>11</sup>.

El dolor abdominal puede darse en carcinomas de cualquier localización siendo consecuencia de una obstrucción intestinal, diseminación peritoneal o peritonitis generalizada tras una perforación intestinal<sup>10</sup>.



Otras formas de presentación atípicas e inusuales incluyen la fiebre de origen desconocido, los abscesos (intraabdominales, hepáticos, retroperitoneales y de la pared abdominal) a consecuencia de un cáncer de colon perforado, la bacteriemia por *Streptococcus bovis*, la sepsis por *Clostridium septicum* (el 20-25% de estas infecciones se asocian a CCR) y la fistulización maligna de los órganos adyacentes (vejiga o intestino delgado) por invasión local o perforación contenida. Ésta última forma de presentación menos frecuente es característica de los carcinomas cecales y sigmoideos (diagnóstico diferencial con diverticulitis)<sup>10</sup>.

## 1.6. DIAGNÓSTICO

Se dan dos maneras de que a un paciente se le haga un estudio más exhaustivo en busca de confirmar o descartar la presencia de CCR: sospecha clínica, que el paciente presente alguno de los signos y síntomas que hemos comentado anteriormente; o que se haya descubierto en el cribado, siendo esta la más común. El diagnóstico de CCR es fundamentalmente histológico, de forma que la muestra a estudiar se obtendrá a través de una biopsia endoscópica o una biopsia quirúrgica. A continuación, se expondrán las pruebas diagnósticas más utilizadas<sup>10</sup>.

**Colonoscopia.** Es considerada la prueba más precisa y útil ya que permite tanto intervenciones diagnósticas como terapéuticas tales como localizar y biopsiar lesiones sospechosas, identificar neoplasias sincrónicas y extirpar pólipos en un mismo tiempo<sup>10</sup>.

Los CCR sincrónicos se definen como dos o más neoplasias primarias distintas diagnosticadas en los seis meses posteriores a la detección de un CCR inicial, separados por intestino normal y no debidos a extensión directa ni metástasis. La incidencia global es del 3-5% de los pacientes, si se excluyen aquellos pacientes con síndrome de Lynch la incidencia baja aproximadamente al 2,5% por lo que el hallazgo de un CCR sincrónico nos tiene que hacer sospechar en un síndrome de Lynch o en una poliposis asociada al gen MUTYH<sup>10</sup>.

En cuanto al examen visual a través del endoscopio, los CCR se presentan como masas endoluminales que emergen de la mucosa hacia la luz del intestino pudiendo ser exofíticas o polipodes. En el caso de encontrarse con lesiones friables, ulceradas o necróticas se puede producir desde una exudación sanguinolento hasta una hemorragia. En un pequeño porcentaje de pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos, el cáncer se va a presentar en forma de lesión no polipoidea, relativamente plana o deprimida (en un estudio se objetivo que estas lesiones tienen una asociación mayor con el carcinoma que las polipoideas); el problema con este tipo de lesiones radica en la dificultad de su identificación a través de la colonoscopia, pese a ello la sensibilidad de esta prueba es superior a la colonografía por TC<sup>10</sup>. Con el fin de localizar estas lesiones es necesario dar importancia a la preparación pre-colonoscopia del paciente y a la inspección meticulosa que debe realizar el operador de la prueba<sup>1</sup>. Una vez localizada la lesión, se procederá a la toma de muestras a través de una biopsia o a la extirpación completa de la lesión mediante una polipectomía, una resección endoscópica de la mucosa o una disección endoscópica de la submucosa. En caso de llevar a cabo una

extirpación completa de la lesión será necesario realizar un marcaje o tatuaje de la localización de la pieza extraída para futuras intervenciones, que se especificará en el informe de la colonoscopia<sup>10</sup>.

En referencia a la eficacia de la prueba, en pacientes asintomáticos la tasa de error de colonoscopias realizadas por operadores experimentados en el CCR es aproximadamente de un 2-6%, siendo los cánceres no identificados fundamentalmente de colon proximal. La tasa de colonoscopias diagnósticas incompletas en pacientes sintomáticos es aproximadamente del 11-12%. Las causas van desde la incapacidad del propio endoscopio para alcanzar o visualizar la mucosa proximal del tumor (cáncer parcial o completamente obstruido, colon tortuoso, mala preparación) hasta la propia intolerancia del paciente a la prueba. La mejor alternativa es la colonografía por TC, aunque puede sobredimensionar las heces como masas en colones poco distendidos o mal preparados; además carece de capacidad para la biopsia y extirpación de pólipos. En caso de no poder realizarse la colonoscopia por obstrucción maligna, debe realizarse un estudio visual en un tiempo reducido tras la resección<sup>10</sup>.

**Colonografía por tomografía computarizada (TC).** También denominada colonoscopia virtual y colografía por TC consiste en la obtención de imágenes mediante TC tras haber introducido aire o dióxido de carbono a través del recto, en casos necesarios se administran fármacos relajantes del intestino como glucagón<sup>12</sup>. Tiene la ventaja de permitir una perspectiva endoluminal simulada por ordenador del colon distendido lleno de aire (la preparación es similar a la necesaria para la realización de un enema de bario debido al aspecto similar de las heces con los pólipos). Esta prueba se ha evaluado en pacientes con colonoscopia previa incompleta y como prueba inicial en pacientes sintomáticos con sospecha de CCR<sup>10</sup>.

Las revisiones sistemáticas realizadas hasta el momento en pacientes asintomáticos estipulan que ambas pruebas, colonoscopia y colonografía por TC, tienen resultados equiparables con rendimientos semejantes en el diagnóstico de CCR y pólipos grandes. La colonografía por TC tiene la ventaja de detectar lesiones extracolónicas que ayudan a establecer el estadio tumoral, pero a su vez puede generar costes innecesarios y ansiedad en los pacientes mediante estudios innecesarios por ausencia de patología clínicamente relevante. Asimismo, resultados anormales o la detección de lesiones de pequeño tamaño implican la necesidad de un seguimiento colonoscópico posterior además de la exposición a la radicación que conlleva esta prueba. A nivel de los pacientes, tiene mayor aceptación en comparación con la colonoscopia a corto plazo, pero las ventajas de esta última (resultados más concluyentes y menos estudios de seguimiento) se hacen evidentes a medio y largo plazo. La situación en los pacientes sintomáticos con sospecha de CCR es similar ya que a pesar de que la colonografía por TC es una alternativa con una sensibilidad parecida a la colonoscopia y menos invasiva, ésta última permite la toma de muestras y una intervención terapéutica en un mismo tiempo<sup>10</sup>. Por ello se sigue considerando la colonoscopia como la prueba diagnóstica gold standard en el CCR<sup>10</sup>, mientras que la colonografía por TC se reserva como alternativa tras colonoscopias incompletas<sup>11</sup>.

**Enema de bario.** Actualmente está en desuso debido a la eficacia de las pruebas mencionadas anteriormente<sup>10</sup>.

**Sigmoidoscopia flexible.** La sigmoidoscopia consiste en el estudio de una parte del intestino mediante un sigmoidoscopio flexible de fibra óptica de 60 cm que llega hasta el ángulo esplénico, es necesario una profundidad del 40 cm para considerarse un estudio óptimo; al igual que la colonoscopia permite la visualización, la toma de biopsias y la extirpación de las lesiones sospechosas<sup>12</sup>. No se considera una prueba adecuada para el diagnóstico de CCR ya que como hemos visto en apartados anteriores, la incidencia de CCR proximal ha aumentado y la incidencia de cánceres sincrónicos no es despreciable por lo que solo podría utilizarse en casos de sospecha de CCR distal por presencia de una masa localizada a nivel cecal. Aun así, la colonoscopia sigue siendo necesaria para evaluar el resto del colon en buscar de otras lesiones sospechosas. El uso de esta prueba como método de cribado ha demostrado en ensayos controlados aleatorios una reducción de la incidencia y mortalidad de CCR, se discutirá su uso en el apartado de prevención<sup>10</sup>.

**Pillcam 2.** Se trata de una cápsula de videoscopia de colon inalámbrica que ingiere el paciente y la cual va adquiriendo imágenes a lo largo de su trayecto por el colon. Ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el cribado del CCR. No obstante, su papel es controvertido y se considera su uso en casos de colonoscopia incompleta en pacientes que no cursen con una obstrucción<sup>10</sup>.

El resto de las pruebas de imagen disponibles se emplean para el estudio de la afectación locorregional y a distancia que permiten determinar el estadio de la enfermedad<sup>10</sup>.

**Pruebas de laboratorio.** Se recomienda realizar un hemograma y bioquímica completos al inicio del estudio<sup>11</sup>; dentro de los aspectos analíticos que podemos estudiar los más interesantes son los marcadores tumorales, ya que la ausencia de anemia ferropénica y la alteración del perfil hepático no son fiables para descartar CCR y metástasis hepáticas respectivamente. Muchos marcadores séricos se han asociado con el CCR entre los que destaca el antígeno carcinoembrionario (CEA), aunque con baja capacidad diagnóstica de CCR primario debido a la baja sensibilidad en estadio precoz y la alta frecuencia en patología benigna (gastritis, la úlcera péptica, la diverticulitis, la enfermedad hepática, el EPOC, la diabetes, los estadios inflamatorios agudos o crónicos y aunque no sea una patología en sí, los fumadores). Un metaanálisis demostró que la sensibilidad del CEA para el diagnóstico de CCR era del 46% (especificidad del 89%) y la del CA 19-9 del 30%, por lo que ninguno es considerado apto para el diagnóstico ni cribado de CCR; más adelante veremos su papel en el seguimiento y pronóstico de la enfermedad<sup>10</sup>.

**Histología.** El estudio histológico es la base del diagnóstico, de la estadificación patológica y del tratamiento. Adicionalmente a la estadificación TNM, al subtipo histológico y a la evaluación de la afectación linfática, perineural y venosa el estudio de marcadores basados en el tumor está cobrando gran importancia por su implicación en la actitud terapéutica y el pronóstico. Dentro de estos marcadores destacamos los genes del sistema de reparación de apareamientos erróneos del DNA (MMR) analizados tanto para el diagnóstico del síndrome de Lynch como por sus implicaciones en la terapia adyuvante basada en fluoropirimidina y el potencial de identificación de pacientes con

metástasis que se beneficiarán de la inmunoterapia. El estudio de los MMR se realiza mediante inmunohistoquímica dejando en segundo plano y solo si los resultados son equívocos, el estudio de los MSI mediante PCR. Igualmente se analizarán las posibles mutaciones de los genes RAS y BRAF por su implicación en el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad; y el inmunoscore que estima el riesgo de recurrencia de la enfermedad<sup>1</sup>.

### 1.7. ESTADIAJE

Llegados al diagnóstico de CCR, el siguiente procedimiento a seguir es determinar el estadio de la enfermedad para poder discutir y decidir la actitud terapéutica más adecuada. Se procederá a evaluar el estadio patológico mediante la clasificación TNM y la estadificación clínica.

El **sistema de estadificación TNM** (Tumor, Ganglio, Metástasis) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC) se considera el sistema preferido de estadificación para el CCR, dejando de lado la antigua clasificación de Duke y la modificación de Astler-Coller<sup>10</sup>. Esta clasificación va a reflejar por un lado el estadio clínico (cT, cN, cM) a través de los hallazgos radiográficos, endoscópicos (incluida la biopsia) e intraoperatorios; y el estadio patológico (pT pN pM) mediante el estudio histopatológico<sup>8</sup>.

Actualmente contamos con la octava edición (2017) que se resume en la tabla 1<sup>8</sup>. En referencia a la edición anterior, séptima edición de 2010, se han producido algunas modificaciones relevantes<sup>10</sup>:

- Se ha incluido el estadio M1c que refleja la carcinomatosis peritoneal como un factor de mal pronóstico<sup>10</sup>.
- Las micrometástasis ganglionares (grupos de tumores mayores de 0,2 mm de diámetro) se consideran positivas dadas las conclusiones de un metaanálisis que demuestra el mal pronóstico de estos pacientes<sup>10</sup>.
- Se define de forma más específica el concepto de depósitos tumorales en relación al estado ganglionar regional<sup>10</sup>.

Además, se especifican una serie de factores que actualmente no se incluyen en la clasificación, pero que es importante contemplar de cara al tratamiento<sup>10</sup>:

- Los niveles de CEA en suero preoperatorios<sup>10</sup>.
- La puntuación de regresión tumoral, la cual representa la respuesta a la radioterapia, quimiorradioterapia o quimioterapia neoadyuvante; y el estado del margen de resección circunferencial para el cáncer de recto<sup>10</sup>.
- La invasión linfovascular y perineural<sup>10</sup>.

- La inestabilidad de los microsatélites. Es un factor de buen pronóstico, predice la falta de respuesta al tratamiento con fluoropirimidinas e identifica los casos en los que el tratamiento con inhibidores de puntos de control pudiera ser beneficioso en aquellos con enfermedad metastásica avanzada<sup>10</sup>.
- El estado mutacional de los genes RAS y BRAF, relacionado con la falta de respuesta a los agentes dirigidos al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>10</sup>.

El término “carcinoma in situ” hace referencia a las células epiteliales citológicamente malignas que no penetran la membrana basal ni invaden el estroma subyacente. No obstante, dentro de la estadificación de CCR en la categoría de pTis se incorpora la invasión del estroma de las células malignas a través de la lámina propia, pero no de la mucosa muscular. Este hecho, que ocurre de forma excepcional en el intestino grueso, se debe a la falta de vasos linfáticos estromales de la mucosa colorrectal por lo que la invasión hasta la muscularis mucosa no afecta a la vascularización linfática regional descartando esta vía metastásica. A pesar de que no exista esta distinción en la edición actual, se sugiere el uso de otros términos como “carcinoma intraepitelial” (sin invasión estromal) y “carcinoma intramucosa” (con invasión estromal de la mucosa) con el fin de diferenciar ambas lesiones incluidas en la categoría pTis<sup>8</sup>.

A pesar de ser una clasificación aceptada globalmente, en algunos países existen alternativas véase en ciertas zonas de Países Bajos donde se utiliza la quinta edición de la clasificación TNM para el cáncer de recto, alegando que las modificaciones posteriores no suponen ningún beneficio<sup>10</sup>.

La denominación del estadio patológico se realiza con el prefijo “p” (pT, pN y pM) tras el examen histológico de la muestra de la resección<sup>10</sup>. No existe la designación pM0, ya que descartaría cualquier posibilidad de metástasis a distancia cuya única forma de confirmarlo es mediante la autopsia<sup>8</sup>. En caso de haberse realizado una terapia neoadyuvante, fundamentalmente en el cáncer rectal<sup>10</sup>, la estadificación tanto clínica como patológica puede alterarse y en este caso se utilizará el prefijo “yp” (ypT, ypN e ypM)<sup>10</sup>.

La **estadificación clínica** se establece a partir de la exploración física prestando especial atención a signos como la ascitis, hepatomegalia, linfadenopatías y a la fijación de los cánceres rectales; y de las pruebas de imagen a nivel abdominal, pélvico y torácico. Es importante realizarla de forma preoperatoria ya que pueden producirse modificaciones significativas. En cuanto a las pruebas de laboratorio, en general las enzimas hepáticas pueden estar alteradas o dentro del rango de normalidad incluso en el contexto de pequeñas metástasis hepáticas, por lo que no se las considera un marcador fiable; aunque se ha visto que la elevación de la fosfatasa alcalina es la alteración analítica más asociada a las metástasis hepáticas<sup>10</sup>.

La **tomografía computarizada (TC)** es considerada globalmente como la prueba de imagen de elección para la estadificación clínica. En la práctica clínica la mayoría de las instituciones realiza en todos los pacientes con CCR en los estadios II, III y IV una TC de

tórax, abdomen y pelvis antes o después de la resección quirúrgica (preferiblemente de forma preoperatoria) siendo respaldado por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>10</sup>.

En el **estudio abdomino-pélvico**, el hecho de realizar la prueba de manera preoperatoria puede demostrar extensión regional y a distancia del tumor además de complicaciones relacionadas con el mismo (obstrucción, perforación y fistulización) que pueden modificar el abordaje quirúrgico. No obstante, una revisión retrospectiva ha demostrado que en el estudio de extensión mediante TC preoperatoria se produjeron hallazgos significativos que modificaron el enfoque terapéutico en un pequeño porcentaje de casos, de 180 pacientes resecados 67 mostraron hallazgos incidentales, de los cuales solo 3 implicaron cambios en el abordaje quirúrgico<sup>10</sup>.

La sensibilidad de la TC para la detección de metástasis a distancia es significativamente mayor (75-87%) que para la afectación ganglionar (45-73%) o la profundidad de la invasión transmural (50%). En cuanto a los ganglios linfáticos malignos la sensibilidad de esta prueba es superior en el cáncer de recto que en el de colon, asimismo normalmente no se observan adenopatías benignas en esa zona en ausencia de procesos inflamatorios demostrables (proctitis, fístulas y abscesos perirrectales) por lo que el hallazgo de adenopatías perirrectales se presupone como un dato de malignidad. En el caso de los implantes peritoneales la TC no es una prueba fiable, dependiendo de otros factores como la localización y el tamaño<sup>10</sup>.

El método con más rendimiento para la evaluación de las metástasis hepáticas es la ecografía intraoperatoria y la palpación manual en comparación con la TC, sobretodo en pacientes con afectación transmural (T3-T4); sin embargo, la reciente tendencia a la laparoscopia impide estos métodos. El hallazgo preoperatorio de metástasis hepáticas no implica una modificación del plan quirúrgico en referencia a la resección del tumor primario, aunque se ha visto que la resección de pacientes con cuatro o menos lesiones hepáticas puede ser curativa con una tasa de supervivencia libre de recaída a cinco años del 24 al 38%. La mayoría de especialistas se decantan por una resección del tumor primario y de las lesiones hepáticas en dos tiempos, si bien puede realizarse en un mismo tiempo<sup>10</sup>.

El **estudio de tórax** con TC se plantea con el fin de valorar la afectación pulmonar y la presencia de metástasis pulmonares. Su beneficio es controvertido debido al frecuente hallazgo de lesiones indeterminadas (10-30%) que obligan a realizar estudios preoperatorios más exhaustivos con resultados raramente malignos (7-20%). Las últimas revisiones determinan que el riesgo de malignidad de este tipo de nódulos para la mayoría de los pacientes es aproximadamente del 1%, por lo que se considera que ante tal hallazgo no es necesario hacer un estudio preoperatorio más exhaustivo<sup>10</sup>.

La **resonancia magnética** se utiliza principalmente para la valoración de la afectación hepática, ya que la RM con contraste permite con mayor eficacia la identificación de lesiones a este nivel especialmente en pacientes con hígado graso. Un metaanálisis estableció que en pacientes que no se han sometido a terapia, la RM es la prueba de primera línea preferida para el estudio de las metástasis hepáticas en el CCR. No

obstante, los escáneres de TC de nueva generación y las imágenes de triple fase durante la administración de contraste han mejorado la sensibilidad de esta prueba para la identificación de estas lesiones; por lo que en la práctica clínica la RM hepática se utiliza en pacientes con hallazgos sospechosos pero no definidos en la TC, con especial importancia en aquellos casos en los que la afectación hepática sea un factor determinante a la hora de establecer un plan terapéutico<sup>10</sup>. En el cáncer de recto es de vital importancia establecer la localización exacta del tumor y la afectación locorregional para poder plantear una terapia neoadyuvante o directamente un abordaje quirúrgico; por ello se utiliza tanto la exploración mediante el tacto rectal como pruebas de imagen siendo la de elección la resonancia magnética<sup>1</sup>.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** integrada o no con la TC no presenta beneficios en cuanto a la información que proporciona en comparación con la TC para la estadificación preoperatoria. Su uso se reserva para los siguientes casos<sup>10</sup>:

- Localización de recidiva de la enfermedad en casos en los que los niveles séricos de CEA del paciente estén elevados y no se haya encontrado ninguna lesión mediante otra prueba de imagen<sup>10</sup>.
- Estudio de los pacientes candidatos a resección de metástasis hepáticas aisladas de CCR. Se realiza de forma preoperatoria ya que se ha visto que reduce el número de laparotomías no terapéuticas<sup>10</sup>.

Recientemente se ha objetivado que la quimioterapia reduce la sensibilidad de la PET a la hora de identificar estas lesiones (probable relación con la disminución de la actividad metabólica del tumor), si bien el beneficio de realizar esta prueba radica en su eficacia a la hora de la detección de metástasis extrahepáticas en pacientes candidatos a resección hepática; por lo que es recomendable hacer esta prueba previo al inicio de la quimioterapia<sup>10</sup>.

## **1.8. TRATAMIENTO**

Previo a la toma de decisiones terapéuticas es necesario un estudio diagnóstico mínimo que en el cáncer de colon debe incluir una analítica con perfil nutricional y valores de CEA; una colonoscopia completa hasta el ciego (biopsia y tatuaje del tumor - éste no se realizará en el cáncer de recto) y una TC toraco-abdomino-pélvica. En el cáncer de recto además de lo anterior se debe disponer de niveles de PSA, rectoscopia rígida (medición de la distancia entre el tumor y el margen anal) y una resonancia magnética nuclear de la pelvis<sup>3</sup>.

### **1.8.1. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO**

El tratamiento endoscópico se reserva para los estadios precoces de CCR y para aquellos casos con invasión de la submucosa. La polipectomía endoscópica completa es la técnica de elección de los carcinomas in situ (estadio 0) y de algunos casos de CCR T1, éste último dependiendo si existe invasión de la submucosa<sup>3</sup>.

En el tratamiento local de todas aquellas lesiones con sospecha o riesgo de invasión de la submucosa (tamaño > 20 mm, lesiones ulceradas y de cierta morfología), la resección debe ser en bloque para que el estudio anatomopatológico posterior sea correcto. En el caso de las lesiones planas o sésiles mayores de 20 mm la resección en bloque es más complicada y requiere de técnicas más avanzadas tales como la “dissección endoscópica submucosa, resección híbrida o sistemas de resección a espesor completo” que se realizan en centros especializados. Al igual que en los casos anteriores de cáncer de colon, la resección local curativa del cáncer de recto con invasión submucosa debe ser en bloque pudiendo realizarse intervenciones endoscópicas o quirúrgicas transanales<sup>3</sup>.

Ciertas características del tumor como el bajo grado de diferenciación, la invasión linfovascular, la presencia de márgenes de resección afectos, lesiones con invasión de la muscular propia (T2) y el hecho tratarse de un carcinoma invasivo que haya evolucionado a partir de un pólipo sésil de índole adversa constituyen una serie de factores que van a definir “el riesgo de afectación ganglionar y/o enfermedad residual”. La posibilidad de realizar una adyuvancia mediante una cirugía que incluya linfadenectomía mesentérica va a depender del riesgo quirúrgico, la preferencia del paciente y los factores mencionados anteriormente<sup>11</sup>.

### **1.8.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

Se trata de la piedra angular del tratamiento curativo y dependiendo del estadio del paciente la cirugía va a poder ser programada o urgente. Los CCR que se presentan con clínica obstructiva y perforación van a requerir una intervención urgente, en el caso de la obstrucción se solventará mediante una colostomía de descarga o la colocación de un stent (este último limita la adyuvancia con fármacos anti-VEGF)<sup>11</sup>.

En el cáncer de colon la cirugía puede ser abierta o laparoscópica, siendo preferible ésta última por las ventajas en el tiempo de recuperación postquirúrgico. Se debe realizar una resección en bloque es decir, del área del colon afectada, “con márgenes de seguridad tanto proximales como distales de 5-7 cm con un mínimo de doce ganglios linfáticos de drenaje”; linfadenectomía como mínimo del grupo linfático D2 pudiendo ampliarse al grupo linfático D3 en aquellos con estadio III o superior, de localización en colon transversal o con factores de riesgo anatomopatológicos (neoplasias indiferenciadas y permeación linfovascular)<sup>11</sup>; además, se recomienda la resección de la totalidad del mesocolon<sup>3</sup>. Es el tratamiento de elección en estadios I-IIIc, considerándose la adyuvancia con quimioterapia en los estadios III y en algunos estadios II de alto riesgo. En el caso de los tumores obstructivos de alto riesgo (incluidos estadios II y III), se realizará una quimioterapia adyuvante<sup>11</sup>.

La peculiaridad de la cirugía del cáncer de recto radica en su compleja accesibilidad debido a la propia anatomía de la pelvis<sup>11</sup>. Independientemente de si se realiza una resección anterior o una amputación abdomino-perineal<sup>3</sup> la resección total del mesorrecto es el procedimiento estandarizado, de manera que la extensión de la escisión va a depender especialmente de la afectación del complejo esfinteriano y del resto de estructuras vecinas<sup>11</sup>. La linfadenectomía lateral no está indicada por falta de consenso en pacientes con metástasis ganglionares en cadena iliaca interna (cN2),



aunque se suele realizar en ciertos casos en combinación con quimiorradioterapia neoadyuvante debido a los beneficios que ha demostrado a pesar de no haber estudios comparativos<sup>3</sup>. Actualmente, el papel de la laparoscopia convencional o robótica y la cirugía transanal no está esclarecido. Por lo tanto, esta cirugía se considera el tratamiento de elección para los cánceres de recto de estadio I-III. La adyuvancia mediante quimioterapia y/o radioterapia está recomendada en aquellos con tumor cT3N0 resecable, estadio II de alto riesgo y todos los cánceres de estadio III<sup>11</sup>.

Entorno al 20-25% de los CCR diagnosticados se encuentran en estadios avanzados, es decir con enfermedad metastásica. La resección quirúrgica es la opción curativa pudiéndose realizar en un determinado grupo de pacientes, siendo las más frecuentes las metastasectomías de hígado y pulmón. Con esta técnica la supervivencia a largo plazo se consigue en un 50%, por ello se recomienda un abordaje agresivo tanto en el tumor primario como en las metástasis además de la adyuvancia con quimioterapia. A pesar de conseguir una extirpación completa, sólo el 20-30% de los pacientes vivos a los cinco años se encuentran libres de la enfermedad. Los pacientes en los que no está indicada la metastasectomía, la cirugía paliativa para el control de los síntomas obstructivos y/o hemorrágicos supone una alternativa beneficiosa. En las metástasis hepáticas la asociación de las técnicas quirúrgicas con terapias sistémicas y ablativas está cada vez más valorada; dentro de las técnicas ablativas la ablación por radiofrecuencia (puede realizarse de manera percutánea) es de elección, disponiendo de la ablación con microondas y la radioterapia estereotáxica como alternativas. En el caso de las metástasis pulmonares la combinación de la resección, radioterapia estereotáxica y ablación por radiofrecuencia es discutido<sup>13</sup>. Otras técnicas que pueden ser de utilidad en la enfermedad con extensión peritoneal (carcinomatosis peritoneal) son la cirugía de citorreducción y la HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica), aunque también puede realizarse mediante microondas y radioterapia estereotáxica<sup>11</sup>.

En los pacientes asintomáticos que inician tratamiento quimioterápico nunca va a ser necesaria una cirugía con intención paliativa, no habiendo beneficio en relación a la supervivencia con la extirpación profiláctica del tumor primario<sup>13</sup>.

### **1.8.3. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO**

El tratamiento de primera línea para los tumores T3 y/o N+ se realiza mediante una coadyuvancia previa a la cirugía con quimioterapia (fluoropirimidinas, preferiblemente capecitabina) y radioterapia de ciclo largo, en la que en un periodo de cinco semanas y media se realizan 28 sesiones completando 50.4 Gy al final del tratamiento. Pasadas cuatro a seis semanas tras haber finalizado el tratamiento se realizará un TC toraco-abdomino-pélvico y una RMN para valorar la respuesta, si no ha habido respuesta se procederá a programar la cirugía a partir de la sexta semana post-tratamiento; en cambio si ha habido buena respuesta clínico-radiológica, la intervención quirúrgica puede ser más diferida programándose entre la octava y duodécima semana tras la finalización del tratamiento<sup>3</sup>. En los pacientes que no esté indicada la quimioterapia existen los esquemas de corta duración que consisten en regímenes de 5 x 5 Gy y una cirugía bien inmediata o diferida entre cuatro y ocho semanas como alternativa<sup>11</sup>.

En el cáncer de recto la neoadyuvancia basada en radioterapia asociada o no a quimioterapia es más común que en el cáncer de colon<sup>13</sup>. La coadyuvancia QT-RDT consigue una reducción del tumor y una respuesta completa (15-20% de los casos), permitiendo realizar la cirugía en un periodo de seis a ocho semanas tras la finalización del tratamiento. El beneficio de la radioterapia neoadyuvante es evidente en tumores con estadio cT3N0 y estadio III, si bien en pacientes con tumores en estadios precoces con deseo de conservar su recto y asumiendo el riesgo de recurrencia se puede plantear esta terapia con un estrecho seguimiento sin tratamiento quirúrgico posterior. En el caso en los que el tumor sea irresecable se pueden alcanzar dosis mayores de 54 Gy en la coadyuvancia QT-RDT, pudiéndose valorar la cirugía en unas cuatro a seis semanas tras finalizar el tratamiento<sup>11</sup>.

#### **1.8.4. TRATAMIENTO SISTÉMICO**

En los estadios tempranos (estadio I) el tratamiento de elección es la cirugía sin ningún tipo de adyuvancia. Sin embargo, la mayor parte de los CCR se diagnostican en estadios más avanzados con afectación locorregional obligando a valorar la adyuvancia mediante la combinación de quimioterapia-radioterapia; teniendo en cuenta el riesgo-beneficio, las características del tumor, comorbilidad del paciente, edad y esperanza de vida anticipada<sup>3</sup>.

Tras la cirugía la quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas en monoterapia ofrece un descenso del riesgo de recaída y/o muerte “del 3-5% en los cánceres de colon estadios II y del 10-15% en los estadios III (afectación ganglionar)”<sup>11</sup>. Pese al riesgo de neuropatía sensitiva que conlleva el uso de oxaliplatino<sup>11</sup>, se ha visto como su asociación en los tumores en estadio III supone una reducción añadida del 4-5%<sup>3</sup> y algunos de los estudios más recientes recomiendan esta asociación como tratamiento estándar<sup>11</sup>.

Por lo tanto, en el cáncer de colon el tratamiento quimioterápico adyuvante va a depender del estadiaje<sup>3</sup>:

- Estadio II (T3-4 N0M0). Quimioterapia adyuvante mediante fluoropirimidinas en monoterapia durante seis meses. La capecitabina oral será de primera elección pudiéndose administrar como alternativa 5-fluoruracilo-leucovorin en infusión continua. En los tumores inestables o con déficit de expresión de proteínas MRR (MLH-1, MSH-2, MSH-6 y PMS-2) se ha visto como no resulta beneficiosa la alternativa ni hay evidencia sobre la asociación de oxaliplatino; por ello, la detección inmunohistoquímica de estas proteínas en el tejido tumoral es útil para optar por el tratamiento con capecitabina en monoterapia<sup>3</sup>.
- Estadio III (T1-4N1-2M0). En estos estadios se dan diferentes alternativas cuyo eje radica en el oxaliplatino. La pauta más estandarizada es FOLFOX en infusión continua y régimen bisemanal; y XELOX en régimen trisemanal con una duración en ambos casos de seis meses. En referencia a la duración del tratamiento, en la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2017 se ha mostrado “como en determinadas subpoblaciones de bajo riesgo (pT1-3 y pN1) una duración de tres meses, con XELOX especialmente, podría alcanzar los mismos resultados en

términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a largo plazo que los seis meses habituales”. La pauta tradicional de seis meses con FOLFOX oXELOX sigue siendo de primera elección en aquellos con pT4 o pN2. En mayores de 70 años el tratamiento de elección son flupirimidinas en monoterapia, capecitabina durante seis meses, ya que no se han demostrado beneficios con respecto a la supervivencia de la asociación con oxaliplatino<sup>3</sup>.

Se recomienda que el inicio de la quimioterapia se realice en las primeras ocho semanas tras la intervención quirúrgica, siendo el factor determinante fundamental el tiempo de recuperación postoperatorio del paciente<sup>3</sup>.

En el cáncer de recto las pautas se asemejan a las anteriores, diferenciándose según si la terapia se ha administrado de manera preoperatoria o postoperatoria<sup>3</sup>:

- Tratamiento neoadyuvante. El tratamiento estándar en estadio T3 o N1 es una coadyuvancia radioterapia-quimioterapia, basada en flupirimidinas ya sea 5-fluoruracilo o capecitabina con una duración igual al tiempo que dure la radioterapia (sus características se explicarán más adelante). Si el paciente presenta un estadio funcional desfavorable (ECOG/PS 2) o comorbilidades se puede emplear tegafur<sup>3</sup>.
- Tratamiento adyuvante. La quimioterapia postoperatoria se emplea tras valorar los resultados en la pieza quirúrgica y el downstaging respecto al estadio inicial, siendo de elección una duración de seis meses de quimioterapia postoperatoria. Aun así, el rol de la quimioterapia adyuvante tras la neoadyuvancia con la combinación QT-RDT y posterior intervención quirúrgica es controvertida (en la tabla 2 se muestran las recomendaciones en estos casos). En aquellos pacientes no subsidiarios a tratamiento neoadyuvante, las recomendaciones sobre la adyuvancia tras la intervención quirúrgica se recogen en la tabla 3<sup>3</sup>.

Las últimas publicaciones muestran que en el CCR la reducción de las pautas de adyuvancia de seis meses a tres meses no produce alteraciones en la eficacia en estadios III de bajo riesgo, sin incluir T4 ni N2, además de los beneficios de la disminución de la toxicidad<sup>11</sup>.

En los estadios avanzados diseminados el tratamiento va a depender de la presencia de metástasis y oligometástasis potencialmente resecables. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) define las oligometástasis como en un máximo de tres órganos (preferentemente viscerales o ganglionares) con posibilidad de tratamiento curativo mediante resección quirúrgica o ablación de la totalidad de las lesiones. Si no es posible la resección de estas metástasis se realizarán otra serie de terapias citorreductoras (radioterapia, microondas, radiofrecuencia, embolizaciones...) con el fin de plantear un tratamiento curativo. Cuando la enfermedad avanzada es considerada irresecable, el tratamiento recomendado incluye la asociación de quimioterapia con un anticuerpo monoclonal con un máximo de 12-16 semanas con el objetivo de evolución hacia la resecabilidad de las lesiones<sup>14</sup>.

El tratamiento citostático va a ser diferente según la línea de tratamiento en la que nos encontremos. La quimioterapia de primera línea se va a basar en fluoropirimidinas (5-fluoracilo/5FU o Capecitabina) asociadas a oxaliplatino o irinotecan en combinaciones denominadas FOLFOX (Oxaliplatino + 5FU + Leucovorin), XELOX (Capecitabina + Oxaliplatino) y FOLFIRI (Irinotecan + 5FU + Leucovorin); también existe la combinación FOLFOXIRI que contiene tanto oxaliplatino como irinotecan. Como alternativa se pueden utilizar otras combinaciones menos tóxicas como 5FU (bolus o infusión continua) asociado a anticuerpos monoclonales tales como antiangiogénicos (anti-VEGF fundamentalmente bevalizumab) y anti-EGFR (cetuximab, por ejemplo); y capecitabina en monoterapia o asociada a bevalizumab (la capecitabina no puede asociarse a anti-EGFR por toxicidad gastrointestinal y cutánea)<sup>14</sup>.

Estas combinaciones con anticuerpos monoclonales suponen una mejor tasa de respuesta al tratamiento, supervivencia global y libre de progresión de manera que actualmente se recomienda en pacientes con RAS y BRAF nativos la asociación con anti-EGFR (cetuximab) o antiangiogénicos; mientras que aquellos con mutaciones en el gen RAS la asociación sólo podrá ser con antiangiogénicos debido a la resistencia a los anti-EGFR que se comentará más adelante. En cuanto a las mutaciones en BRAF, también se ha objetivado cierta resistencia a estos fármacos por lo que la asociación de éstos con inhibidores de BRAF específicos como vemurafenib puede revertir dicha resistencia; ciertos estudios han demostrado en estos pacientes los beneficios en la combinación de FOLFOXIRI con bevalizumab. Cabe destacar que los estudios FIRE-3 y CALGB/SWOG 8040 han objetivado diferencias en la respuesta de los fármacos anti-EGFR según la localización del tumor primario que va íntimamente ligado con los subtipos moleculares (CMS) del CCR; dichos estudios abalan que los tumores CMS 2 (canónico), más frecuentes en el lado izquierdo, presentan mejor respuesta al tratamiento con cetuximab frente a bevalizumab; en el resto de los subtipos moleculares los resultados no son concluyentes. Aun así, la asociación de FOLFIRI con bevalizumab refleja “mejores tasas de respuesta, resecabilidad y supervivencia global a expensas de una mayor toxicidad” siendo de primera elección en pacientes con mutaciones en el gen RAS<sup>14</sup>.

El tratamiento de mantenimiento va a depender del tipo de fármaco administrado, las pautas FOLFOX y XELOX no deben de sobrepasar los seis meses debido a la toxicidad acumulada derivada del oxaliplatino sin embargo, no hay límites en cuanto al uso de FOLFIRI. A pesar de esto, actualmente no existen pautas de mantenimiento estandarizadas<sup>14</sup>.

En más de la mitad de los casos se va a proceder a una segunda línea de tratamiento, recurriendo a una tercera línea en más del 25% de los mismos<sup>11</sup>. Los factores más influyentes a la hora de tomar la decisión de administrar el mismo esquema o cambiar a otro son el estado general del paciente y sus preferencias; el intervalo libre de progresión; la respuesta a la quimioterapia de primera línea; la toxicidad<sup>14</sup>; el estado mutacional de RAS y BRAF; y el grado de inestabilidad de los microsatélites (MSH-I)<sup>11</sup>. De manera general se entiende que los pacientes con QT + anti-EGFR en primera línea deberán pasar a una asociación con antiangiogénicos tales como bevalizumab, aflibercept y ramucirumab (estos dos últimos en combinación con FOLFIRI tras una primera línea con FOLFOX). Aquellos cuya primera línea se componía de QT +

bevalizumab, la combinación en segunda línea se hará con otro esquema de QT + antiangiogénicos o anti-EGFR en caso de RAS y BRAF nativos. En líneas sucesivas, en pacientes refractarios a las terapias mencionadas, se pueden utilizar el regorafenib y TAS-102 (Trifuridin/tipiracilo) siempre individualizando en función de la toxicidad, comorbilidades y demás factores mencionados<sup>14</sup>.

La falta de respuesta de los tumores con mutaciones en el gen KRAS a las terapias con anti-EGFR impulsó el estudio de la relación entre el estado mutacional y la respuesta clínica a este tipo de terapias, además de su implicación como marcadores predictivos de respuesta. El primer estudio (Moroni et al 2005) demostró la relación entre la respuesta a estos agentes y el aumento en el número de copias del gen EGFR sin encontrar asociación entre la mutación de KRAS y la sensibilidad al tratamiento; el segundo estudio (Lievre et al 2006) objetivó que dicha mutación es un marcador altamente predictivo de la resistencia al tratamiento con cetuximab. Por último, un estudio de 2007 demostró que la asociación de quimioterapia con cetuximab y su falta de respuesta está relacionada con la presencia de la mutación KRAS, de modo que su detección se considera un marcador altamente predictivo de respuesta a este tipo de terapias. No solo mutaciones en este gen tienen este efecto, como se ha mencionado las mutaciones en BRAF suponen cierta resistencia a estos tratamientos por lo que es probable que este efecto sea similar en aquellos con mutaciones somáticas en los genes RAF, MEK o ERK (también forman parte de la cascada de transducción del EGFR)<sup>15</sup>.

## **1.9. PREVENCIÓN**

### **1.9.1 PREVENCIÓN PRIMARIA**

En el apartado de “Factores de riesgo y protectores” se hace referencia a todas las medidas que se pueden tomar a la hora de realizar una prevención primaria. El desafío se encuentra en establecer las intervenciones más adecuadas y el grupo de individuos en las que adecuarlas. Los modelos de cálculo de riesgo individual en los que se incluyen tanto factores genéticos y ambientales como antecedentes familiares de CCR pueden ser de gran utilidad para establecer el riesgo de CCR y las edades de inicio del cribado. Estos sistemas podrían suponer el punto de partida para nuevas estrategias de prevención individualizadas<sup>1</sup>.

### **1.9.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Actualmente disponemos de una serie de pruebas para la detección de CCR y pólipos adenomatosos cuyas características (sensibilidad, especificidad, coste, accesibilidad, adherencia y eficacia) van a ser determinantes a la hora de ser seleccionadas y recomendadas como métodos de cribado. Existe un aspecto común a todas estas, cualquier resultado positivo va a requerir una colonoscopia posterior. Vamos a distinguir cuatro grupos de pruebas de cribado: aquellas basadas en heces, endoscópicas, radiológicas y marcadores sanguíneos<sup>12</sup>.

### **1.9.2.1. PRUEBAS BASADAS EN HECES**

#### **Prueba de sangre oculta en heces inmunológica (SOH-I)**

Podemos diferenciar dos tipos de pruebas de sangre oculta en heces, la inmunológica (SOH-I), también denominada prueba inmunohistoquímica fecal (FIT); y la química (SOH-Q). Se trata de una prueba en la que el paciente aporta una muestra de heces a partir de la cual se realiza una detección de la hemoglobina de forma cualitativa o cuantitativa, siendo la última preferible (VPP más elevado). Se realiza de forma anual en Estados Unidos, mientras que en el resto de los países la frecuencia puede establecerse cada dos o tres años<sup>12</sup>.

No necesita de restricciones ni ningún tipo de preparación por lo que la adherencia es mayor que en otras pruebas. En contraposición, al ser una prueba con alta especificidad para la detección de hemorragia gastrointestinal inferior, un resultado positivo no descarta que el sangrado pueda proceder del tracto gastrointestinal superior (por ejemplo, que se trate de una hemorragia masiva o de tránsito rápido que impida la degradación de la hemoglobina en su recorrido por el intestino)<sup>12</sup>.

#### **Prueba de sangre oculta en heces química (SOH-Q).**

Esta prueba precisa de la toma de tres muestras consecutivas de heces que serán analizadas posteriormente; la detección de la hemoglobina se da gracias a su coloración azulada a consecuencia de una reacción de la peroxidasa con un reactivo químico (generalmente resina de guayacol). Al igual que la prueba anterior no requiere ni preparación intestinal ni restricciones a excepción de la vitamina C “restringir al menos 3 días antes a < 250 mg/día” por su capacidad de generar falsos negativos y los AINEs “los fabricantes recomiendan no tomar los 7 días previos a la toma de la muestra, excepto aspirina máximo una al día”. Del mismo modo que ocurre con la prueba SOH inmunológica, la tasa de detección de lesiones localizadas en el lado derecho es menor (son lesiones menos sangrantes y la hemoglobina puede degradarse durante el trayecto)<sup>12</sup>.

Si comparamos ambas pruebas encontramos que la inmunológica en adición a una sensibilidad más elevada para la detección de CCR y adenomas avanzados posee mayor tasa de participación (SOH-Q es anual y precisa de tres muestras consecutivas)<sup>12</sup>.

#### **Pruebas de ADN fecal multiobjetivo con pruebas inmunoquímicas fecales (FIT-DNA o MT-ADN).**

La prueba consiste en la toma de una muestra de heces completa que será analizada mediante inmunohistoquímica con el fin de detectar hemoglobina y, posteriormente, se estudiará la presencia de biomarcadores de metilación y mutaciones asociadas con el CCR. Se trata de un cribado que se realiza cada tres años por lo que supone una mayor adherencia, aunque la necesidad de recoger una muestra de heces completa puede resultar un inconveniente que afecte a la participación<sup>12</sup>.

### **1.9.2.2. ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS**

La gran ventaja de este tipo de pruebas es su capacidad terapéutica para biopsiar y extirpar lesiones sospechosas y pólipos adenomatosos además de la propia capacidad diagnóstica<sup>12</sup>.

#### **Colonoscopia.**

La colonoscopia es una prueba con una sensibilidad alta y especificidad considerable para la detección de CCR y adenomas precancerosos. La realización de esta prueba exige tanto ajustes en la dieta como en la medicación, además de una buena preparación intestinal para que pueda completarse con éxito (precaución con pacientes frágiles por riesgo de deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas); en cuanto a la necesidad de sedación depende de la capacidad del paciente para soportar la prueba. La gran desventaja radica en las complicaciones de la misma, que incluyen la posibilidad de perforación, hemorragia e infección. En la mayor parte de los países no es considerada como prueba de cribado primaria, como excepción se encuentra Estados Unidos donde es la técnica de elección con una frecuencia de 10 años en pacientes de riesgo medio, aumentándose dicha frecuencia en aquellos de alto riesgo<sup>12</sup>.

#### **Sigmoidoscopia.**

Se trata de una prueba eficaz tanto para la reducción de la tasa de incidencia como de mortalidad, puntualizar que la reducción de ésta última se limita al CCR distal. Esto se debe a que una de las limitaciones de esta prueba incluye la propia naturaleza de la misma ya que solo permite estudiar la parte distal del colon y el recto, y como hemos mencionado anteriormente la incidencia de adenomas premalignos y CCR derecho está en aumento. Otra de las limitaciones es la necesidad de preparación intestinal, si bien menos invasiva que la necesaria en una colonoscopia. En cuanto a la frecuencia, puede realizarse cada cinco o diez años. A pesar de la creencia de que la combinación de esta prueba con la SOH supone un beneficio, teóricamente se permitiría el estudio de todo el colon, no se ha demostrado en los ensayos clínicos realizados hasta el momento<sup>12</sup>.

#### **Cápsula endoscópica de colon.**

La cápsula endoscópica permite el estudio de todo el trayecto del colon y recto con ciertas ventajas frente al resto de este tipo de pruebas ya que solo requiere una preparación intestinal; sin embargo, no ofrece la posibilidad de toma de biopsias ni de hacer una intervención terapéutica<sup>12</sup>. El uso de esta prueba en el cribado de CCR ha sido aprobado por Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>10</sup> y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), en concreto esta última ha aprobado su uso en pacientes tras una colonoscopia incompleta previa y no como prueba de cribado primaria<sup>12</sup>.

### **1.9.2.3. PRUEBAS RADIOLÓGICAS**

Fundamentalmente se utiliza la colonografía por TC ya que el enema de bario es una prueba que ha caído en desuso desde el aumento del uso de los procedimientos endoscópicos y la TC (sensibilidad y especificidad más elevadas)<sup>12</sup>.

La colonografía por TC posee una sensibilidad y especificidad elevadas (67-94% y 98% respectivamente) para la detección de CCR y adenomas  $\geq 10$  mm; la eficacia no ha podido ser demostrada por falta de ensayos controlados, pero un estudio de programas paralelos sugiere que esta prueba posee la misma eficacia que la colonoscopia. No es necesaria la sedación ni restricciones dietéticas o farmacológicas, aunque es necesaria la preparación intestinal; entre las desventajas más importantes se encuentra la propia radiación de la prueba, complicaciones derivadas de la introducción de aire en el recto como los calambres y los hallazgos incidentales en otros órganos que pueden requerir un estudio adicional (no hay consenso en cuanto al beneficio de la detección de dichos hallazgos). El cribado para CCR mediante esta prueba se realiza cada cinco años<sup>12</sup>.

Las pruebas endoscópicas y radiológicas pueden dar lugar a resultados incompletos o inadecuados por varios problemas entre los que destacamos: alteraciones en la preparación del paciente, aspectos anatómicos (limitación que no deja acceder con el colonoscopia), muestreo parcial (en la prueba de sangre oculta en heces FOBT que no se haga de forma completa) y factores relacionados con el equipo (reactivos que no sean óptimos para elaborar la prueba de heces). En estos casos, se debe de repetir la prueba de cribado en un plazo de tres meses, a excepción de que exista un hallazgo anormal que esté siendo estudiando<sup>10</sup>. En el caso de una colonoscopia incompleta por mala preparación del paciente, algunos expertos optan por esperar seis meses para repetirla<sup>12</sup>.

#### **1.9.2.4. MARCADORES PLASMÁTICOS**

Los marcadores séricos ayudan para la detección del CCR, con mayor eficacia si se encuentra en un estadio avanzado, pero no para la detección de lesiones precancerosas. No hay estudios que demuestren una implicación significativa de estos marcadores en el cribado por lo que no se encuentran incluidos como aspectos fundamentales a estudiar en los programas de detección precoz<sup>12</sup>.

En Estados Unidos están disponibles la detección de septina 9 mediante la prueba Epi proColon 2.0 (validada como método diagnóstico, no recomendada para el cribado) y ColonSentry que analiza siete genes implicados en el desarrollo del CCR. En cuanto al antígeno carcinoembrionario (CEA) puede utilizarse como marcador diagnóstico, aunque su principal uso se da como marcador pronóstico de la enfermedad (se comentará más adelante); actualmente no es útil su detección como método de cribado<sup>12</sup>.

Una vez analizados los aspectos fundamentales de las pruebas disponibles para el cribado de CCR, la decisión de utilizar una u otra va a depender del tipo de paciente diferenciando dos grupos<sup>1</sup>:

- Riesgo elevado de desarrollo de CCR. Dentro de este grupo se incluyen aquellos individuos con factores de riesgo tales como antecedentes familiares y personales de CCR o síndromes hereditarios, enfermedad inflamatoria intestinal y demás patologías mencionadas en el apartado “Factores de riesgo y protectores”; en estas personas el cribado se realiza mediante colonoscopia<sup>1</sup>.



- Riesgo medio de desarrollo de CCR. Este grupo lo conforman las personas mayores de 50 años sin antecedentes personales o familiares de CCR en los que el cribado se realiza a través de la prueba de sangre oculta en heces (en Europa se prefiere la SOH-I). Aquellos con resultado positivo deberán realizar un seguimiento mediante colonoscopia en un programa de cribado en dos fases<sup>1</sup>.

Las recomendaciones de la American College of Physicians del cribado de CCR en adultos asintomáticos con riesgo medio señalan<sup>5</sup> que el rango de edad se comprende entre los 50 y 75 años (se debe finalizar en a partir de esta edad o en personas con una expectativa de vida menor a 10 años). Además, recomiendan la prueba de SOH cada dos años, colonoscopia cada diez años o sigmoidoscopia cada diez años en combinación con SOH-I cada dos años (hay expertos que sugieren una frecuencia quinquenal de la sigmoidoscopia en esta asociación); aunque la decisión debe ser conjunta entre el médico y el paciente<sup>11</sup>.

En Cantabria en el año 2008 se puso en marcha el programa de cribado de CCR para la población de edades comprendidas entre los 55 y 69 años (ampliándose a los 50 años en 2017). El método de elección es la SOH-I, enviándose el test al domicilio con las instrucciones necesarias para la toma de muestra adecuada<sup>3</sup>. Los protocolos del SCS señalan que “los últimos datos publicados relativos al año 2016 sitúan la participación entorno al 45%, se detectaron en ese año 72 pacientes con cáncer y 218 adenomas de alto riesgo. El 72,2% de los cánceres detectados estaban en estadios I o II. La tasa por 1.000 participantes se situó para el cáncer colorrectal en el 2,8‰ y para adenoma de alto riesgo en el 8,5‰”<sup>3</sup>.

### **1.9.3 PREVENCIÓN TERCIARIA**

Tras haberse llevado a cabo el tratamiento adecuado, se deben controlar una serie de factores, mencionados en la prevención primaria, que van a mejorar el resultado y disminuirán la probabilidad de muerte por esta causa. A pesar de ello, la regulación de ciertos factores como el uso de aspirinas o AINEs necesita de ensayos aleatorios ya que la mayoría de los datos provienen de estudios observacionales<sup>1</sup>.

### **1.10. PRONÓSTICO**

De manera general se considera que el estadio patológico al diagnóstico es el indicador más relevante del resultado tras la resección tumoral. Actualmente se ha desarrollado un normograma postoperatorio predictor del riesgo de recidiva individual de acuerdo a una serie de aspectos clínico-patológicos y terapéuticos (si se ha pautado quimioterapia adyuvante). Esta herramienta no se encuentra validada de manera independiente y su accesibilidad es a través de Internet, aun así, la AJCC ha aprobado su utilización en pacientes con CCR cumpliendo la totalidad de los criterios de calidad<sup>13</sup>.

La supervivencia a los cinco años es el factor más utilizado a la hora de valorar y estimar el pronóstico del CCR, esto se debe a que la mayor parte de las recidivas acontece en este periodo de tiempo. La base de datos ACCENT muestra como “de 20.800 pacientes

sometidos a quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio II o III, las tasas de recidiva después de cinco años nunca superaron el 1,5% anual, y después de ocho años, fueron del 0,5%". Por ello, se considera que la "supervivencia condicional" (tras un tiempo establecido) mejora significativamente tras cinco años. En referencia a las recidivas tardías, son más frecuentes en varones. Otra herramienta disponible en Internet establece la esperanza de supervivencia condicional según el estadio inicial del cáncer, la etnia, edad, sexo y grado histológico<sup>13</sup>.

Los pacientes con enfermedad en estadios avanzados presentan una alta variabilidad pronóstica dependiendo de varios condicionantes entre los que se encuentran la edad, el estado funcional, las características de las metástasis (lugar y número), la presencia de mutaciones en el gen RAS o BRAF, la falta de proteínas reparadoras del emparejamiento de ADN o inestabilidad de microsatélites (MSI), si es candidato a cirugía o quimioterapia y la localización tumoral. Los normogramas actuales que valoran la supervivencia global y libre de progresión incluyen varios de estos factores a excepción de la localización tumoral y la inestabilidad de microsatélites, por lo que su uso se reserva para aquellos en los que no se va a realizar una metastasectomía<sup>13</sup>.

A continuación, se comentarán dichos condicionantes diferenciándolos en tres categorías: factores patológicos, factores clínicos y factores moleculares<sup>8</sup>:

#### **1.10.1. FACTORES PATOLÓGICOS**

Existen numerosos factores patológicos que cobran cierta relevancia a la hora del pronóstico y dentro de ellos los más importantes son<sup>8</sup>:

- La presencia de depósitos tumorales extramurales. Los depósitos tumorales extramurales hacen referencia a los nódulos discretos de tumor con independencia del tamaño que se encuentran en la grasa pericólica, perirrectal o en el mesenterio contiguo; la primera vez que se mencionó este término fue en la séptima edición (2010) de la clasificación de TNM de la AJCC. En la edición más reciente estos depósitos se denominan como "nódulos tumorales discretos dentro del área de drenaje linfático del carcinoma primario sin tejido ganglionar identificable ni estructura vascular o neural identificable", es el análogo a las metástasis ganglionares. El hallazgo de estos implica un mal pronóstico independientemente de la presencia o no de metástasis ganglionares. Además, los depósitos tumorales extramurales extraganglionares se asocian con la invasión venosa extramural<sup>8</sup>.
- La invasión linfovascular. Se trata de la invasión tumoral de venas o pequeños vasos que carecen de capa muscular pudiendo simular vasos linfáticos postcapilares o vénulas. Tanto la invasión venosa (frecuentemente de venas extramurales) como la linfática, representan factores de mal pronóstico independientes por lo que se considera necesaria la identificación de la presencia o no de invasión linfovascular especificando si se trata de una invasión intra o extramural en todos los tumores. Tanto la ASCO como la NCCN y la ESMO han incorporado la invasión linfovascular en el concepto de cáncer de colon de

“alto riesgo” en estadio II, pudiendo ser un factor relevante en la decisión de pautar una quimioterapia adyuvante<sup>8</sup>.

- La invasión perineural. La presencia de invasión perineural supone un pronóstico adverso (evidencia de nivel 1) por lo que al igual que la invasión linfovascular es necesario recogerlo en los informes patológicos y la clasificación TNM, aunque no sea necesario para el estadiaje. Igualmente forma parte de la definición establecida por la ASCO, NCCN y ESMO de cáncer de colon de “alto riesgo” estadio II por lo que va a contribuir a la hora de decidir una adyuvancia mediante quimioterapia<sup>8</sup>.
- El tipo histológico, grado histológico de diferenciación y la presencia de mucina. El tipo histológico solo es considerado un factor pronóstico en aquellos adenocarcinomas colorrectales de alto grado (anillo de sello, poco o indiferenciados) por lo que generalmente no se incluye como uno de los factores pronósticos independientes. El grado de diferenciación tumoral viene dado por el grado histológico cuya clasificación es subjetiva, dependiente del observador y sin protocolos estandarizados de manera que a pesar de considerarse un factor pronóstico independiente hay que tener en cuenta sus limitaciones. La mucina puede producirse y quedarse en el interior de las células como en el carcinoma en anillo de sello (asociación con mal pronóstico) o salir al espacio extracelular, donde va a favorecer la extensión local, considerándose carcinomas mucinosos aquellos que presenten mucina en “ $\geq 50\%$  de la masa tumoral”. La asociación de la presencia de mucina extracelular con un pronóstico adverso no está del todo clara ya que la localización (los tumores del lado derecho suelen presentar dMMR y por tanto altos niveles de MSI que se traduce en un mejor pronóstico), el estado del MMR y la respuesta al tratamiento preoperatorio en el cáncer de recto (la radioterapia de corta duración o quimiorradioterapia de larga duración puede haber influido en los resultados favorables) van a repercutir en el pronóstico de la histología mucinosa<sup>8</sup>.
- Localización tumoral. La mayoría de los estudios demuestran el valor pronóstico de la localización del tumor, en un metaanálisis se objetivó como los pacientes con cáncer de colon izquierdo presentaban un riesgo de mortalidad inferior con independencia del estadio, raza, quimioterapia adyuvante etc. Se ha demostrado en un estudio como las mutaciones de BRAF o KRAS se ven con más frecuencia en aquellos tumores proximales por lo que la localización podría ser un indicativo del estado molecular, aun así, los datos no son concluyentes. En cuanto al carácter predictivo, se cree que la localización puede determinar el grado de respuesta a las terapias basadas en anti-EGFR en aquellos con CCR metastásico con RAS nativo<sup>8</sup>.

Otras características patológicas que pueden influir en el pronóstico de forma menos relevante que las anteriores son: la extensión local, tumor residual (margen circunferencial afectado), afectación de ganglios regionales, micrometástasis ganglionares, la regresión tumoral tras la terapia neoadyuvante, la afectación del borde

tumoral, la propia respuesta inmune del paciente, la fibrosis perineural, la densidad de la microcirculación y la diferenciación neuroendocrina<sup>8</sup>.

### **1.10.2. FACTORES CLÍNICOS**

Dentro de los factores clínicos más importantes de cara al pronóstico se encuentran los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorios y la presencia de clínica obstructiva o perforación<sup>8</sup>.

La mayor parte de los estudios realizados hasta el momento a excepción de algunos pocos demuestran que los niveles de CEA séricos preoperatorios elevados tienen valor pronóstico, si bien existe debate en cuanto al valor de corte ideal. Ciertos estudios muestran como “niveles  $\geq 5,0$  ng/mL” repercuten negativamente en la supervivencia independientemente del estadio tumoral, en cambio otros estudios señalan un “valor de corte de 3,0 ng/mL” apoyándose en la mayor sensibilidad y especificidad en términos de recurrencia<sup>8</sup>.

Independientemente del valor de corte algunos expertos recomiendan la inclusión de la elevación de CEA preoperatorio al sistema de clasificación TNM para el cáncer de colon ya que la última actualización de 2017 no la incluye, aun así se recomienda recabar dicha información tanto para el seguimiento postoperatorio como para valorar el riesgo de recidiva. En referencia al estudio anterior que demuestra que la elevación del CEA preoperatorio y ganglios negativos supone un riesgo elevado de recidiva (superior a la media tras tratamiento exclusivamente quirúrgico), no se han encontrado datos concluyentes del beneficio de emplear quimioterapia adyuvante en estos casos. Incluso un estudio cuestiona la asociación entre niveles elevados de CEA preoperatorios y un mal pronóstico siempre y cuando los niveles se hayan normalizado tras la cirugía<sup>13</sup> (si no se normalizan tras la cirugía implica persistencia de la enfermedad y la necesidad de valoración de nuevas líneas terapéuticas)<sup>10</sup>. Este parámetro no está considerado dentro de la definición de cáncer de colon en estadio II de “alto riesgo” por la ASCO, NCCN, aunque la ESMO lo considera como un factor menor<sup>8</sup>.

El debut obstructivo del CCR supone un factor pronóstico importante según una serie de estudios; sin embargo, el valor pronóstico de la perforación macroscópica en pacientes con CCR es discutido. Muchos de estos estudios señalan el carácter predictivo independiente de esas presentaciones clínicas si bien, en el análisis multivariante se ha visto como algunos de estos estudios objetivan que aquellos que precisan de intervenciones quirúrgicas de urgencia por cualquiera de estas dos presentaciones clínicas poseen un perfil histopatológico más agresivo que el resto. Tanto la ESMO como la NCCN consideran la obstrucción y la perforación como factores dentro del concepto de cáncer de colon en estadio II de “alto riesgo” sin embargo, la ASCO solo incluye la perforación dentro de esta definición. Esta condición de riesgo elevado supone un factor importante a la hora de decidir una adyuvancia mediante quimioterapia<sup>8</sup>.

### **10.1.3. FACTORES MOLECULARES**

A lo largo de los años se han analizado diferentes marcadores moleculares siendo la deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos del DNA (dMMR) el único cuyo uso se realiza de forma rutinaria para establecer una decisión terapéutica. A parte de este, las mutaciones en los genes RAS (predictor de falta de respuesta a anti-EGFR) y BRAF, son considerados por la mayor parte de estudios factores predictores y pronósticos importantes que también van a ser de utilidad<sup>8</sup>.

#### **10.1.3.1 MISMATCH REPAIR SYSTEM (MMR)**

Como se ha mencionado anteriormente, las mutaciones en las proteínas que conforman el sistema de reparación de apareamientos erróneos del DNA haciéndolas deficientes (dMMR) se encuentran mayoritariamente en el síndrome de Lynch (un tercio de todos los CCR dMMR) y hasta en un 20% de los CCR esporádicos (dos tercios de todos los CCR dMMR)<sup>8</sup>.

A pesar de que el fundamento biológico es desconocido, se ha visto que aquellos CCR localizados (independientemente de ser esporádicos o pertenecientes al síndrome de Lynch) con dMMR y por tanto alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H), poseen una supervivencia más elevada que aquellos sin alteraciones del sistema descrito (pMMR) con baja estabilidad de microsatélites (MSH-L) o estables (MSS). Por lo tanto, el grado de inestabilidad de microsatélites (MSI) es un factor pronóstico importante que se recomienda recabar desde la clasificación TNM publicada en 2010 (la más reciente sigue con esta recomendación). Cabe destacar que el mejor pronóstico en los tumores dMMR con estadio temprano no se cumple en aquellos con una mutación de BRAF V600E. En los estadios avanzados con enfermedad metastásica es poco frecuente una alta inestabilidad de microsatélites (3,5%) por lo que la implicación pronóstica de la MSI es más incierta; por ahora un estudio señala que parte del pronóstico adverso de los MSI se debe en parte a la mayor prevalencia de mutaciones BRAF en este tipo de tumores<sup>8</sup>.

Además, se ha podido objetivar como la quimioterapia adyuvante con fluorouracilo es menos beneficiosa en estos tipos de pacientes con deficiencia de MMR. Por ello, la detección de este mecanismo permite establecer a los pacientes beneficiarios de inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmunitarios con CCR en estadio avanzado de la enfermedad<sup>8</sup>.

Se debe señalar que existen diferencias entre los pacientes con síndrome de Lynch y los CCR esporádicos con dMMR. Un estudio ha demostrado como los pacientes con síndrome de Lynch y dMMR poseen mayor cantidad de mutaciones somáticas y neoantígenos que los CCR esporádicos, lo cual puede estar relacionado con una reacción por parte del sistema inmunitario más reforzada y por tanto mayor supervivencia. Todavía no se ha podido determinar si esta heterogeneidad se traduce una respuesta superior a los inhibidores de puntos de control inmunitarios en aquellos con estadio avanzado. Otra línea de estudio que se encuentra abierta actualmente quiere determinar si el mecanismo de producción de la deficiencia de MMR implica una variación predictiva en relación con la terapia adyuvante basada en fluoropirimidinas en

estadios precoces. Por consiguiente, la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP) junto al Colegio Americano de Patólogos (CAP), la asociación de Patología Molecular (AMP) y la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomiendan recoger “el estado de la MMR en pacientes con CCR para la estratificación pronóstico y/o para la identificación de pacientes con alto riesgo de síndrome de Lynch”<sup>8</sup>.

#### **10.1.3.2. RAS y BRAF**

Como se ha mencionado previamente, las mutaciones en estos oncogenes son consideradas de manera general como factores pronósticos y predictivos fundamentalmente en la enfermedad metastásica<sup>8</sup>. Se comentará de manera más detallada su valor pronóstico en apartados posteriores.

#### **10.1.3.3. OTROS MARCADORES MOLECULARES**

En la tabla 4 se muestra una serie de marcadores moleculares cuya asociación con el pronóstico ha sido estudiada. Pese a la realización de ensayos sobre el valor pronóstico y predictivo de estos marcadores moleculares ciertos aspectos como la variabilidad en el procedimiento, los resultados dispares en el análisis de un mismo marcador y la falta de análisis multivariantes con un respaldo estadístico significativo no se han llegado a demostrar datos concluyentes. Por ello, la necesidad de realizar estudios multivariantes, con una buena caracterización de las poblaciones a estudiar, metodologías y reactivos reproducibles y protocolizados es imprescindible previo a la inclusión de cualquiera de estos marcadores a un “sistema de estratificación pronóstica clínicamente significativa”. De hecho, un grupo internacional ha sugerido una serie de directrices con el fin de estandarizar los informes de este tipo de estudios<sup>8</sup>.

#### **1.10.3.4. PERFILES MOLECULARES PRONÓSTICOS**

Los perfiles moleculares o de expresión génica del CCR implican diferencias en el pronóstico, por ejemplo, existe una prueba denominada Oncotype DX Colon Cancer Assay que analiza cuantitativamente la expresión de doce genes obteniendo una puntuación sobre el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Por lo tanto, las herramientas capaces de determinar el perfil molecular pueden aumentar la capacidad predictiva y pronóstica de los marcadores pronósticos conocidos en los individuos con cáncer de colon con estadio II y III (ganglios negativos y positivos respectivamente)<sup>8</sup>.

Previo a la utilización de este tipo de herramientas en la práctica clínica, es necesaria una validación externa mediante ensayos clínicos prospectivos donde se pueda determinar la capacidad pronóstica y predictiva de la prueba además de la fiabilidad de la misma<sup>8</sup>.

#### **1.10.3.5. CLASIFICACIÓN MOLECULAR**

Como se ha expuesto previamente, la clasificación molecular de 2014 distingue cuatro subtipos moleculares consensuados (CMS) cuyos valores pronósticos difieren. Los tumores CMS1 (MSI-like) se asocian con un buen pronóstico, debido a la elevada

presencia de linfocitos citotóxicos a consecuencia de la sobreexpresión de los genes específicos que los sintetizan; los CMS4 tiene un pronóstico adverso mientras que los CMS2 y CMS3 poseen un pronóstico intermedio<sup>8</sup>.

Los tumores CMS4 o mesenquimales presentan marcadores linfocitarios y de células de origen monocítico que además manifiestan un perfil angiogénico, inflamatorio e inmunosupresor que puede encontrarse en otras neoplasias (entre ellas las de mama y renales). Este hallazgo planteó que la agresividad tumoral se podía atribuir a la transformación de epitelio endotelial a mesenquimal de este tipo de tumores. Más tarde se objetivó, a través de los análisis anatomopatológicos, la elevada presencia de fibroblastos en estos tumores; el hecho de que estas células compartan una serie de genes cuya activación se produce por el factor de crecimiento transformante beta presente en las células estromales de la lesión, implica que la sobreexpresión de genes mesenquimales se produce fundamentalmente por las células estromales asociadas a la neoplasia y no por las propias células epiteliales de la misma. Asimismo, es altamente probable que la inflamación, y consecuentemente la angiogénesis, tengan su origen en la capacidad de las células estromales de los tumores de producir quimiocinas y citoquinas traducándose en un pronóstico desfavorable. Por el contrario, los subtipos de pronóstico intermedio (canónino y metabólico) presentan un perfil inflamatorio e inmunosupresor bajo<sup>8</sup>.

Pese al hallazgo de estos datos cuanto menos significativos que pueden ayudar a establecer una trayectoria hacia el desarrollo de sistemas de estratificación pronósticas basadas en las características moleculares, esta clasificación está lejos de estar lista para ser incluida dentro de los sistemas de estratificación pronósticos vigentes o del desarrollo de nuevos sistemas con base molecular con el fin de ayudar en la toma de decisiones en lo que respecta a las terapias más específicas. Además, el hecho de la necesidad del análisis de una gran cantidad de genes es lo que dificulta su integración en el “point of care”<sup>8</sup>.

## **2. ONCOGENES RAS Y BRAF**

### **2.1. MUTACIONES Y SUS GENERALIDADES**

Las mutaciones se clasifican según su origen, tipo de células a las que afectan y la extensión del material genético afecto. En relación con su origen podemos encontrar las mutaciones espontáneas, debidas a errores en la replicación no corregidos por las enzimas específicas (MMR y ADN polimerasa) y las modificaciones químicas de las bases nitrogenadas por reacciones de hidrólisis y oxidación (generan las islas CpG muy frecuentes en los tumores); y las mutaciones producidas por agentes mutágenos externos físicos (rayos UV), químicos (productos ingeridos o inhalados) y biológicos (virus). Según el tipo de células afectadas nos encontramos con las mutaciones somáticas producidas en las células no germinales y por tanto sin capacidad hereditaria (solo afecta al individuo que las porta); mientras que las mutaciones germinales se producen en las células reproductoras siendo transmitidas a la descendencia. En referencia a la extensión del material genético que se ve afectado vamos a distinguir las mutaciones génicas o puntuales, cromosómicas y las genómicas. Las mutaciones

puntuales alteran las bases del ADN pudiendo ser sinónimas, no afectan a la secuencia de la proteína; no sinónimas, generan un cambio en el aminoácido de la proteína; sin sentido o stop, el triplete nuevo provoca la parada de la traducción y consecuentemente una proteína defectuosa; inserción, se produce un cambio total de la secuencia generando aminoácidos diferentes o aparición/desaparición de codones de stop; y por último la delección, que resulta en un cambio total a nivel de la secuencia de la proteína por pérdida de una o varias bases. En las mutaciones cromosómicas se afecta de manera parcial o total la estructura del cromosoma mediante duplicación, mecanismo frecuente en células tumorales en estadios avanzados por sobreexpresión de oncogenes; inserción; delección, la pérdida de información de los genes supresores tumorales favorece el desarrollo tumoral; translocación; e inversión. Por último, se encuentran las mutaciones genómicas que afectan al genoma en su conjunto resultando en una alteración del cariotipo de la especie en forma de aneuploidías y euploidías (monoploidías y poliploidías)<sup>16</sup>.

Además de las mutaciones mencionadas anteriormente, merece la pena conocer las mutaciones driver y las passenger. Las mutaciones driver son aquellas que, facilitando un crecimiento descontrolado, ofrecen una ventaja proliferativa (genes driver o tumorales – oncogenes y genes supresores-) y pueden tener carácter hereditario (mutaciones BRCA 1 y 2); un subtipo de las anteriores son las denominadas alteraciones accionables involucradas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento (grupos de pacientes y terapias específicas). Las mutaciones passenger, presentan en el material genético tumoral, no contribuyen al desarrollo del tumor ni afectan a la proliferación celular. Por lo tanto, el material genético de una célula tumoral consta de “10.000 mutaciones passenger, 5-10 alteraciones biológicas relevantes y 1-2 alteraciones accionales”<sup>16</sup>.

La mayor parte de los CCR son cánceres esporádicos de manera que las mutaciones en los genes RAS y BRAF suelen ser mutaciones somáticas puntuales esporádicas<sup>16</sup>.

## **2.2 BRAF**

El oncogen BRAF, localizado en el cromosoma 7 (7p34) se trata de un oncogén que va a codificar para una proteína citoplasmática quinasa perteneciente a la familia RAF cuya acción se va a ver regulada por la activación del oncogén RAS mediante la vía MAPK-RAS-BRAF, que como se ha mencionado anteriormente, forma parte de la regulación del crecimiento y proliferación celular. En el CCR se han detectado mutaciones en aproximadamente un 5% y un 15%, siendo el 80% de las mismas generadas por un cambio de timina a adenina en el nucleótido 1799 del exón 15, traducándose en un reemplazamiento de valina por glutamina en el codón 600 (mutación BRAF V600E). Existen mutaciones no V600E, aunque su incidencia es claramente menor, con una fuerte asociación con el tabaquismo<sup>9</sup>. Cabe destacar que las mutaciones en KRAS y BRAF son excluyentes<sup>17</sup>.



### 2.2.1 BRAF COMO FACTOR PRONÓSTICO

Como se ha mencionado anteriormente, las mutaciones del gen BRAF más frecuentes en el CCR son las V600E cuya asociación con un pronóstico desfavorable (sobre todo en el CCR metastásico) ha sido descubierta y estudiada en numerosas ocasiones. Un estudio retrospectivo (Wen-Long Guan et al 2020) en el que se estudiaron las mutaciones BRAF (V600E y no V600E), la supervivencia global y las características clínico-patológicas en pacientes con CCR demostró, entre otras cosas, la asociación de las mutaciones BRAF V600E con un mal pronóstico objetivándose una clara diferencia en la supervivencia global entre las mutaciones V600E y no V600E<sup>18</sup>. Otros estudios han demostrado que las mutaciones en BRAF son un marcador pronóstico adverso significativo en aquellos no MSI-H, independientemente del estadio de la enfermedad o de si se trata de una recidiva. A pesar de que la mayor parte de las mutaciones de BRAF se producen en tumores MSI-H, el hecho de detectar esta mutación en este tipo de tumores no supone una afectación pronóstica desfavorable tan significativa. En cuanto a la respuesta de tumores con mutaciones BRAF V600E a la terapia con anti-EGFR (mencionada en apartados anteriores) la información de la que se dispone actualmente sugiere cierta resistencia ante dichos agentes, aunque no hay datos concluyentes<sup>8</sup>.

### 2.3 RAS

El gen RAS se trata de una superfamilia de genes que codifican proteínas con alta afinidad para la unión a GDP y GTP<sup>17</sup>. Las primeras mutaciones de esta familia relacionadas con el cáncer fueron descubiertas hace más de treinta años y desde entonces se han realizado numerosos estudios dada su implicación tanto en el origen como en el mantenimiento de las neoplasias<sup>19</sup>. Dentro de esta superfamilia de genes humanos se hallan más de 150 proteínas de las que se diferencian cinco subfamilias: Ras, Rho, Rab, Arf y Ran<sup>17</sup>. En nuestro caso vamos a centrarnos en la subfamilia Ras conformada por veintiún miembros<sup>17</sup> de los que destacamos los subtipos KRAS (homólogo del oncogen viral del sarcoma de rata de Kirtsten), NRAS (homólogo del oncogen viral del neuroblastoma) y HRAS (homólogo del oncogen viral del sarcoma de rata de HRAS)<sup>19</sup>. Estas isoformas van a diferir en la frecuencia de mutaciones de sus “hotspots” principales G12, G13 y Q61 de tal forma que en KRAS el 83% son mutaciones G12, seguidas de G13 (14%) y Q61 (2%). En el caso del NRAS el “hotspot” fundamental es Q61 seguidos de G12 y G13; por último, HRAS se caracteriza por poseer un patrón mixto con frecuencias similares en los tres “hotspots”. Adicionalmente se ha visto como la frecuencia de mutaciones de cada isoforma presenta variaciones entre los diferentes tipos de cáncer, en el gen KRAS las mutaciones G12 son muy frecuentes en el adenocarcinoma ductal pancreático mientras que las G13 son características en el CCR. En el gen NRAS las mutaciones Q61 se dan fundamentalmente en el melanoma y las G12 en la leucemia mieloide aguda. Estos patrones sugieren que las diferentes mutaciones en las isoformas de RAS se traducen en resultados funcionales distintos y variabilidad en las características oncogénicas según el tejido de origen<sup>19</sup>.

Las proteínas codificadas por estos genes se encuentran en la parte interna de la membrana celular en su forma activa (unida a GTP) o inactiva (unida a GDP); el acoplamiento a estas moléculas va a depender de estímulos fisiológicos externos como

factores de crecimiento, citoquinas, señales de adhesión etc. La unión a la membrana celular se produce a través de receptores específicos tirosín-quinasa de manera que la interacción de estos con estímulos como los factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial, EGFR) va a provocar una reacción de autofosforilación de los receptores generando residuos de tirosina; esto a su vez desencadena una cascada de interacciones entre diferentes moléculas que acaba con la activación de la proteína RAS. Como resultado de esta, mediante unas vías transduccionales (RAS/BRAF, RAS/PI3-K y RAS/RAL) se va a favorecer el crecimiento y proliferación celular. Las moléculas encargadas de la activación-inactivación de las proteínas RAS son las GTPasas que a través de los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEFs) producen la activación, mientras que las proteínas activadoras de GTPasas (GAPs) inactivan las proteínas mediante la hidrolización de GTP a GDP. Característicamente, las proteínas RAS mutadas presentan una debilidad intrínseca por la GTPasa y una insensibilidad hacia las GAPs por ello, permanecen en su forma activa al contrario que las RAS no mutadas cuya inactivación se produce tras un periodo reducido de tiempo. En cuanto a su localización, el gen KRAS se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12 (12p12.2) mientras que NRAS se encuentra en el cromosoma 1 (1p13.2)<sup>17</sup>.

A continuación, nos centraremos en el gen KRAS cuya proteína regula la cascada de reacciones citoplasmáticas manteniendo una relación entre el EGFR y el núcleo de la célula. Este gen es de suma importancia en el CCR ya que se han podido detectar mutaciones en el 30-50% de los casos, encontrándose más de tres mil localizaciones distintas donde tienen lugar dichas mutaciones. Pese a este número tan elevado los hotspots se hallan en el exón 2, concretamente en el codón 12 (82%) y codón 13 (17%), siendo raras las mutaciones en los codones 61 y 146 (1-4%). En la figura 3 se muestran las mutaciones más frecuentes de los codones 12 y 13 del exón 2<sup>17</sup>.

### **2.3.1 KRAS COMO FACTOR PRONÓSTICO**

Previamente a la publicación del modelo de tumorigénesis de Vogelstein y Fearon, estos analizaron las mutaciones genéticas acontecidas en el CCR demostrando que las mutaciones de KRAS no solo se encontraban en estadios iniciales (50% de los adenomas) sino que además suponían un mecanismo de progresión a carcinoma; dando la posibilidad de la implicación de las mutaciones KRAS en el pronóstico adverso de estos cánceres. Esta nueva hipótesis ha sido sometida a estudio en numerosas ocasiones con el fin de utilizar el estado mutacional de KRAS como factor pronóstico; la mayor parte de estos a excepción de unos pocos demuestran la asociación independiente con un pronóstico adverso<sup>17</sup>, incluso se cree que las diferentes mutaciones del mismo gen pueden conferir pronósticos diferentes<sup>8</sup>. El estudio multicéntrico RASCAL<sup>21</sup> se realizó con el objetivo de demostrar la relación entre las mutaciones KRAS y el pronóstico, analizando 2721 pacientes con CCR de trece países distintos. Los resultados demostraron la asociación de este tipo de mutaciones con un pronóstico adverso, además se objetivó que la mutación producida por la sustitución de una guanina por una timina en el codón 12 provocando el cambio de guanina a valina (KRAS G12V) se relacionaba con mayor riesgo de recaída y muerte<sup>22</sup>. Más tarde, volvieron a realizar un estudio denominado RASCAL II<sup>23</sup> en el que analizaron los datos de 3439 pacientes con CCR en diferentes estadios con el fin de valorar los efectos de las mutaciones KRAS.

Demostraron como la mutación G12V se asocia con un comportamiento biológico agresivo, suponiendo mayor riesgo de recaída y muerte especialmente en aquellos CCR Dukes C donde el pronóstico era más desfavorable (50% frente al 30% del resto); además se demostró no solo su relevancia en la progresión sino como predisponente a un comportamiento más agresivo del tumor en estadios avanzados de la enfermedad<sup>18</sup>. En cambio, otros estudios como (Ren y col 2011) no demostraron una relación estadísticamente significativa entre el estado mutacional de KRAS y el pronóstico del CCR<sup>17</sup>.

Este campo de estudio ha ayudado a identificar y detectar las diferentes mutaciones de KRAS, su efecto en los diferentes tipos de cáncer y su valor pronóstico y predictivo. Las mutaciones G12D y G12V halladas en el 90% de los cánceres de páncreas y G12V siendo la mutación más frecuente del CCR, no son consideradas dianas terapéuticas debido a que los aminoácidos resultantes de estas mutaciones son por el momento químicamente intratables. En cambio, la mutación G12C asociada a la tumorigénesis y presente en aproximadamente el 13% de los cánceres de pulmón y el 3% de los CCR es considerada una posible diana terapéutica y actualmente existe una competencia en el mercado para sacar un fármaco específico. En una publicación de este año (Nagasaka et al. 2021) se analizan las posibles estrategias de esta diana y revisan los resultados de los estudios realizados hasta el momento, donde los fármacos AMG 510 y MRTX 849 ambos inhibidores irreversibles de KRAS G12C mediante el bloqueo en su forma inactiva unida a GDP, parecen ser los más prometedores<sup>20</sup>.

### **2.3.2 NRAS COMO FACTOR PRONÓSTICO**

El valor pronóstico de las mutaciones de NRAS ha sido objeto de estudio a lo largo de los años, a pesar de asociarse a un peor pronóstico<sup>13</sup> no todos los estudios afirman esta asociación por lo que existe cierto debate al respecto. Dentro de estos estudios destacamos el de Schirripa et al. (2015) que demuestra la incidencia significativa de mutaciones NRAS en los CCR metastásicos considerando las mutaciones de NRAS como “un factor pronóstico independiente del tiempo de supervivencia” de estos pacientes. En cambio, otros estudios como Gavin et al (2012) y Chang et al (2016) refieren que en pacientes con CCR la asociación entre las mutaciones NRAS y el tiempo de supervivencia es inexistente. Yue Hu et al (2018) realizaron un metaanálisis de 12.135 pacientes con CCR con el fin de demostrar la asociación entre NRAS y el tiempo de supervivencia, donde objetivaron que los pacientes con CCR con alta expresión de NRAS presentaban mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con baja expresión; se mostraron datos semejantes revisando la literatura en el cáncer de pulmón, gástrico, melanoma y síndrome linfoproliferativo autoinmune. Estos resultados confirman la necesidad de la detección de NRAS para valorar el pronóstico de los pacientes con CCR y del estudio de nuevas terapias cuya diana sea NRAS<sup>22</sup>.

En referencia a las mutaciones de KRAS y NRAS, ambas poseen cierto valor predictivo ya que debido a la activación constitutiva que ejercen sobre la cascada de señalización EGFR (aun estando el mismo bloqueado), este tipo de tumores van a presentar una falta de respuesta ante la terapia con anti-EGFR<sup>8</sup>.

Englobando los datos anteriores, la última clasificación TNM de 2017 establece que las mutaciones en los genes RAS y BRAF V600E suponen un factor pronóstico y predictivo relevantes (nivel de evidencia 1 en ambos). En consecuencia, la detección de estas mutaciones forma parte del análisis anatómico-patológico rutinario del CCR en tumores con estadios superiores al estadio I. De hecho, las asociaciones ASCP, CAP, AMP y ASCO recomiendan lo siguiente<sup>8</sup>:

- Los pacientes con CCR que vayan a iniciar tratamiento con anti-EGFR deberán realizarse un estudio del estado mutacional del gen RAS, “incluyendo los codones 12 y 13 del exón 2 de KRAS y NRAS; 59 y 61 del exón 3; y 117 y 146 del exón 4 (pruebas RAS ampliadas o extendidas)”<sup>8</sup>.
- Aquellos con tumores dMMR y pérdida de MLH1 deben realizarse un análisis de la presencia de la mutación BRAF V600E con el fin de valorar el riesgo de síndrome de Lynch; “la presencia de mutación BRAF favorece fuertemente un tumor esporádico, pero la ausencia de una mutación BRAF no excluye el riesgo de síndrome de Lynch”<sup>8</sup>.
- Debido a la falta de datos concluyentes, no se recomienda el análisis del estado mutacional de BRAF (V600E) como factor predictivo de la respuesta a la terapia con anti-EGFR<sup>8</sup>.

### 3. METODOLOGÍA

Para la construcción de la base de datos utilizada en este estudio se ha dispuesto de una primera base de datos de 227 pacientes diagnosticados de CCR en Cantabria (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital Sierrallana y Hospital de Laredo), de los cuales hemos realizado una revisión de los informes sanitarios de 49. Se han analizado y recogido las tres variables: mutaciones de los genes KRAS, NRAS y BRAF V600E; supervivencia global y tiempo libre de enfermedad.

La recogida de datos se ha basado en un número máximo de cuatro pacientes por cada mutación, a excepción de ciertas mutaciones cuya representación es menor de la mencionada, de forma que cada mutación está representada por 4 o menos individuos. Dentro de las mutaciones de KRAS analizamos del exón 2 G12C, G12S, G12Arg, G12Asp, G12V, G12Ala y G13Asp; del exón 3 pA59G, pGly61Arg/Leu y p.Gly61His; y del exón 4. De las mutaciones NRAS solo se analizaron aquellas pertenecientes al exón 2 Gly12Ala, Gly12Asp, Gly13Arg/Val y G13D. Por último, de BRAF se han recogido las mutaciones V600E.

En cuanto a la información recogida de la evolución de los pacientes, se han considerado dos variables la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad. Este último, se ha establecido en base al periodo de tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico con resultado R0 o la presencia de enfermedad estable en prueba de imagen y en el caso de no encontrarse estos parámetros desde la biopsia diagnóstica; hasta la detección de recaída o progresión de la enfermedad objetivada en una prueba de imagen.

Una vez realizada la base de datos, se ha procedido al cálculo del porcentaje de supervivencia y la mediana del tiempo libre de enfermedad de cada exón dentro de cada gen; en el caso de KRAS se ha realizado un análisis más exhaustivo de la supervivencia en las mutaciones del exón 2. Debido a la escasez de los casos en cada una de las condiciones no se ha realizado análisis estadístico a excepción de las mutaciones del exón 2 de KRAS donde se ha podido calcular una medida de asociación, chi cuadrado, con el fin de ver si existe asociación de cada mutación con la supervivencia.

#### 4. RESULTADO Y DISCUSIÓN

En la tabla 5 podemos observar la relación entre la supervivencia global y la mediana del tiempo libre de enfermedad de cada gen analizado por exones. Respecto a la supervivencia se objetivan mayores tasas en las mutaciones de KRAS, siendo la más elevada en las mutaciones en el exón 3 (67%); mientras que la supervivencia más baja se produce en el grupo de pacientes con mutaciones en NRAS (38%). Cabe destacar la similitud entre las mutaciones BRAF V600E, conocidas por su pronóstico adverso, y las mutaciones del exón 2 de KRAS. En términos del tiempo libre de enfermedad los datos varían ligeramente encontrándose el mayor tiempo libre hasta la recaída/progresión en las mutaciones de KRAS, concretamente del exón 3 (11 meses); seguido del exón 2 (10,5 meses). Al contrario, tanto las mutaciones BRAF V600E como aquellas en el exón 4 de KRAS son las que presentan menor periodo de tiempo libre de enfermedad (7 meses), lo cual contrasta con la elevada supervivencia global de ésta última.

Genes	Nº pacientes	Supervivencia (%)	Mediana tiempo libre de enfermedad
KRAS exón 2	26	50	10,5
KRAS exón 3	6	67	11
KRAS exón 4	5	60	7
NRAS exón 2	8	38	9
BRAF V600E	4	50	7

**Tabla 5.** *Relación entre las mutaciones de los diferentes exones de KRAS, NRAS y la mutación BRAF V600E; la supervivencia global expresada en porcentaje y la mediana del tiempo libre de enfermedad expresada en meses.*

En la tabla 6 se reflejan las diferentes mutaciones estudiadas del exón 2 de KRAS donde existe gran variabilidad tanto en la supervivencia como en el tiempo libre de enfermedad. Las mutaciones G12S y G12Arg muestran una supervivencia nula en nuestro estudio mientras que G12V, considerada una mutación de pronóstico adverso en varios estudios mencionados anteriormente (RASCAL), posee una supervivencia del 50%. La mutación G12Asp muestra una supervivencia del 100%, seguida de G13Asp con una supervivencia también elevada (75%). En cuanto al tiempo libre de enfermedad se muestran tiempos relativamente similares, a excepción de la mutación G12Arg cuya mediana es de 90 meses; resaltar que la muestra de esta mutación la componen dos individuos en vez de cuatro. Esto sugiere que el análisis de las diferentes mutaciones de este exón puede ser de interés a la hora de valorar el pronóstico de la enfermedad y la

necesidad del estudio de nuevos fármacos contra las mutaciones con menor supervivencia (G12S, G12Arg y G12Ala), al igual que se ha realizado con la mutación G12C mencionada previamente.

	G12C	G12S	G12Arg	G12Asp	G12V	G12Ala	G13Asp
Supervivencia Global (%)	75	0	0	100	50	25	75
Mediana tiempo libre enfermedad (meses)	9,5	8,5	90	10,5	7,5	11	12,5

**Tabla 6.** *Relación entre las mutaciones del exón 2 de KRAS, la supervivencia global expresada en porcentaje y la mediana del tiempo libre de enfermedad expresada en meses.*

En cuanto al análisis estadístico realizado sobre los datos de supervivencia de las mutaciones del exón 2 de KRAS, el resultado del cálculo de la chi cuadrado con un grado de libertad seis es 13. Si lo comparamos con el chi cuadrado tabulado con un nivel de confianza del 95%, observamos que dicho dato es 1,6354. Siguiendo la teoría sobre la interpretación de esta medida de asociación la cual afirma que, si el valor de chi cuadrado calculado es mayor que el valor del chi cuadrado tabulado se puede rechazar la hipótesis nula aceptando la alternativa, podemos afirmar que existe asociación entre las diferentes mutaciones analizadas del exón 2 de KRAS y la mortalidad/pacientes vivos al finalizar el seguimiento en el CCR.

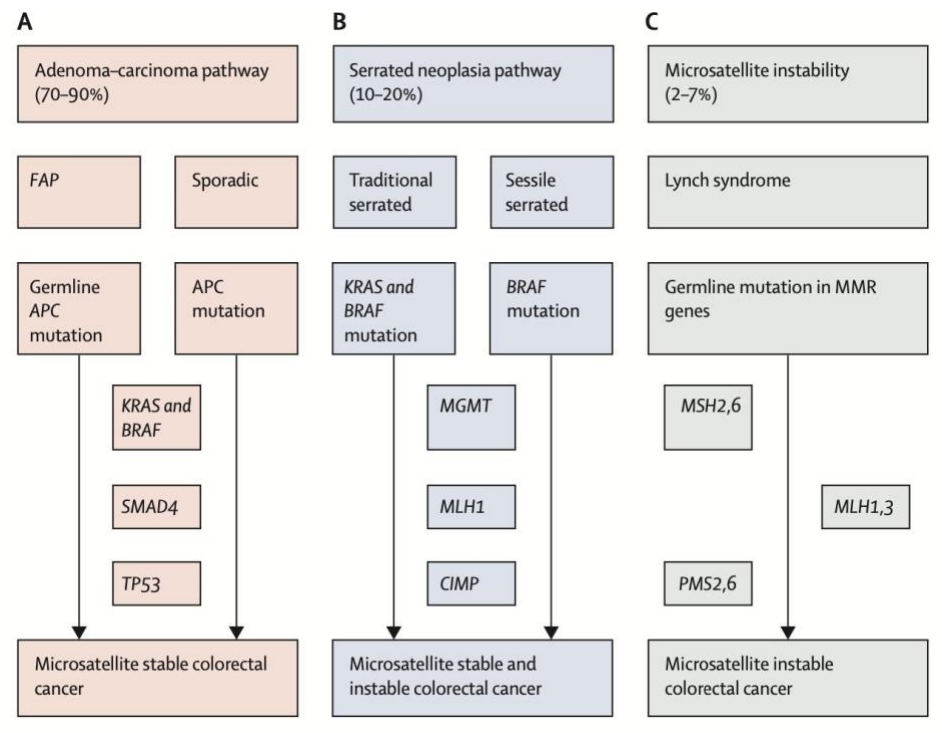
## 5. CONCLUSIONES

Una vez analizados los datos anteriores podemos afirmar que parece existir una relación entre el estado mutacional de los genes KRAS, NRAS y BRAF; la mortalidad por la enfermedad y el tiempo libre a la progresión en el CCR. En términos de supervivencia, los pacientes con mutaciones en el exón 2 de NRAS muestran un índice de mortalidad significativamente mayor que el resto de las mutaciones; mientras que las mutaciones en el gen KRAS parecen menos agresivas, concretamente aquellas acontecidas en el exón 3, si bien el número de pacientes incluidos es pequeño como para elevar las conclusiones a definitivas. En relación al tiempo libre de enfermedad podemos considerar que la mediana en cada gen analizada por exones es relativamente similar siendo más elevada en las mutaciones de KRAS (exón 2 y 3) y menor en las mutaciones en el exón 4 de KRAS y BRAF V600E; tal y como se recoge en la literatura. En consecuencia, la detección del estado mutacional de los genes KRAS, NRAS y BRAF puede ofrecer una visión sobre la evolución de la enfermedad y por tanto parece indicar cierto valor pronóstico.

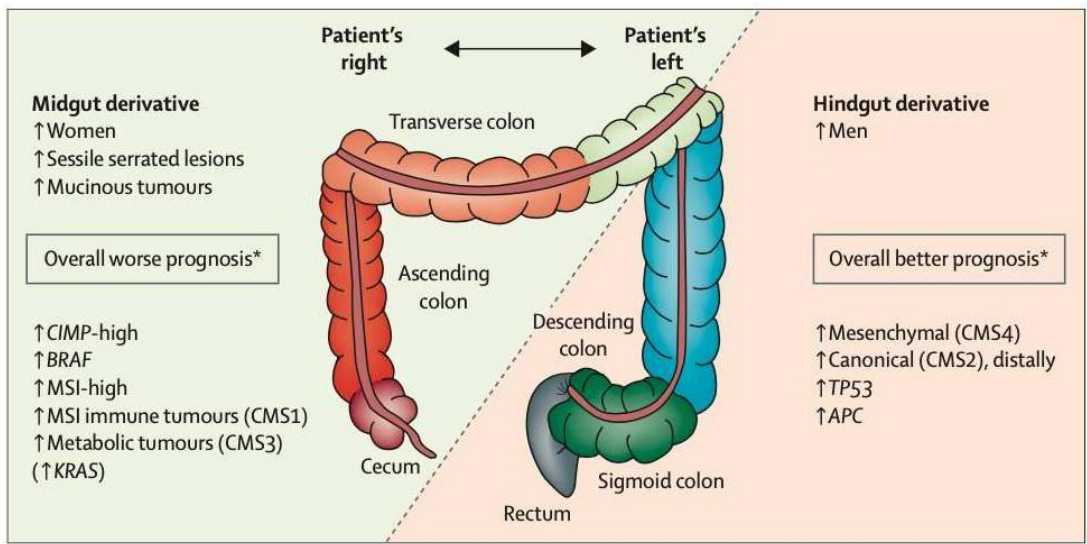
Durante la realización de este estudio hemos detectado ciertas limitaciones entre las que destacamos el escaso tamaño muestral. La base de datos inicial conformada por 227 pacientes diagnosticados de CCR en Cantabria puede no ser una muestra representativa de toda la población. A partir de esta primera base de datos se construyó

la segunda con la premisa de que todas las mutaciones de los oncogenes KRAS, NRAS y BRAF deberían estar balanceadas. Sin embargo, dada la rareza de ciertas mutaciones como la mutación G12Arg del exón 2 de KRAS representada por 2 individuos; las mutaciones KRAS pA59G y pGly61Arg/Leu en el exón 3 representadas cada una por un único paciente; y todas las mutaciones de NRAS representadas por menos de cuatro individuos ha hecho que no podamos estimar la representatividad de la muestra analizada.

6. ANEXO



**Figura 1.** Vías de la patogénesis del cáncer colorrectal: vía adenoma-carcinoma, vía serrada de la carcinogénesis y la inestabilidad de los microsatélites<sup>1</sup>.



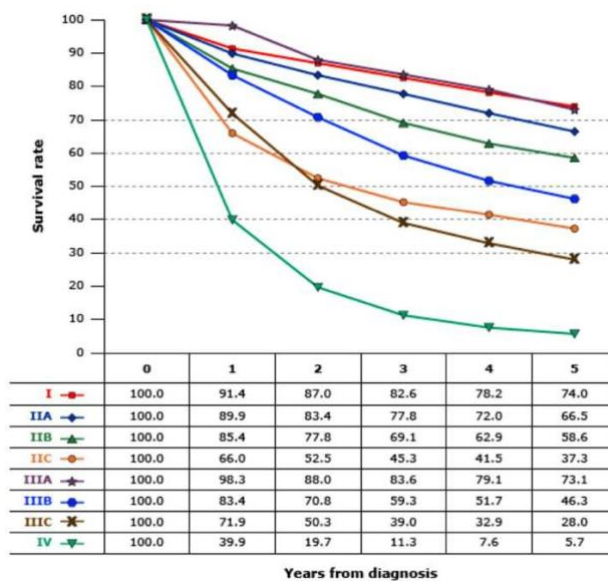
**Figura 2.** Diferencias embriológicas, moleculares y pronósticas del CCR derecho e izquierdo<sup>1</sup>.



Mutacions Codó 12	Tipus Mutació	Mutacions Codó 13	Tipus Mutació
GGT (glicina) → AGT (serina)	G-A transició	GGC (glicina) → GAC (aspàrtic)	G-A transició
GGT (glicina) → GAT (aspàtic)	G-A transició	GGC (glicina) → TGC (cisteïna)	G-T transversió
GGT (glicina) → TGT (cisteïna)	G-T transversió	GGC (glicina) → GTC (valina)	G-T transversió
GGT (glicina) → GTT (valina)	G-T transversió	GGC (glicina) → CGC (arginina)	G-C transversió
GGT (glicina) → CGT (arginina)	G-C transversió	GGC (glicina) → GCC (alanina)	G-C transversió
GGT (glicina) → GCT (alanina)	G-C transversió	GGC (glicina) → AGC (serina)	G-A transició

Taula 4: Mutacions més freqüents en K-RAS (Gly=glicina, Ser=serina, Asp=aspàrtic, Cys=cisteïna, Val=valina, Arg=arginina, Ala=alanina)

**Figura 3.** Mutaciones más frecuentes de los codones 12 y 13 del exón 2 de KRAS<sup>17</sup>.



**Figura 4.** “Las tasas de supervivencia a cinco años según el estadio del tumor en el momento del diagnóstico para los pacientes con cáncer de colon, derivadas de la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) basada en la población y estratificadas según la clasificación actual de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) de 2010”<sup>13</sup>.

**Colorectal cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition**

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)		
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)		
T2	Tumor invades the muscularis propria		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues		
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres <sup>¶</sup> to adjacent organ or structure		
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)		
T4b	Tumor directly invades* or adheres <sup>¶</sup> to adjacent organs or structures		
<sup>*</sup> Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).			
<sup>¶</sup> Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN prognostic factor should be used for perineural invasion.			
Regional lymph nodes (N)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative		
N1a	One regional lymph node is positive		
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive		
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Subserosa</li><li>▪ Mesentery</li><li>▪ Nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues</li></ul>		
N2	Four or more regional nodes are positive		
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive		
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis by imaging, etc; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists.)		
M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified		
M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis		
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis		
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB
Any T	Any N	M1c	IVC

TNM: Tumor, Node, Metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. Corrected at 4th printing, 2018.

**Tabla 1. Clasificación TNM AJCC UICC, octava edición de 2017<sup>10</sup>.**

Estadio	Tratamiento	
ypN0 + R0	Observación	
	Capecitabina monoterapia 4-5 meses o Tegafur 4-5 meses	
T4 y/o N+ preRDT, < 6 ganglios aislados “alto riesgo recaída”	FOLFOX-6 / XELOX 4-6 meses	
	*Fluoropirimidinas monoterapia	Capecitabina oral 5FU/LV de Gramot modificado Tegafur
yN+ y/o R1	FOLFOX-6 / XELOX 4-6 meses	
	*Fluoropirimidinas monoterapia	Capecitabina oral 5FU/LV de Gramot modificado Tegafur

**Tabla 2.** Quimioterapia adyuvante tras terapia neoadyuvante en el cáncer de recto. Aquellos pacientes no candidatos a oxaliplatino (ECOG 2, PS 2 o mayores de 70 años) el tratamiento de elección (\*) serán fluoropirimidinas orales siendo de preferencia la capecitabina oral. “La duración del tratamiento debe ser a completar 6 meses entre el pre y postoperatorio”<sup>3</sup>.

Estadio	Tratamiento		
pT1-2 pN0 M0	Observación		
pT3, pN0 R0	QT-RDT	- Durante RDT: Capecitabina / Tegafur dosis*. - Tras RDT: Capecitabina / Tegafur trimestral 6 meses**.	
pT4, pN+ o R1	QT-RDT	=/ > 70 años	- Durante RDT: Capecitabina / Tegafur dosis*. - Tras RDT: Capecitabina / Tegafur trimestral 6 meses**.
		< 70 años	- Durante RDT: Capecitabina / Tegafur dosis*. - Tras RDT: FOLFOX-6 / XELOX 4-6 meses sin contar el periodo de RDT.

**Tabla 3.** En esta tabla se recoge el tratamiento quimioterápico adyuvante en aquellos que no han recibido neoadyuvancia. La dosis del quimioterápico durante el periodo en el que se va a administrar la radioterapia debe ser a dosis de concomitancia (\*). El tratamiento quimioterápico tras la radioterapia va a tener una duración hasta completar seis meses de tratamiento adyuvante incluyendo la quimiorradioterapia (\*\*) en todos los pacientes excepto los mayores de 70 años<sup>3</sup>.

<b>Marcadores moleculares</b>
<p>“Contenido de ADN (aneuploidia)</p> <p>Genes supresores de tumor (LOH 1p, LOH 8p; LOH 5q, SMAD4, TP53)</p> <p>Oncogenes distintos a RAS y BRAD (c-myc...)</p> <p>Genes relacionados con la apoptosis (Bcl-2, BAX, APAF1)</p> <p>Genes relacionados con la síntesis de ADN (timidilato sintetasa, timidina fosforilasa)</p> <p>Factores de crecimiento y genes de receptores de factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante a y b; factor de crecimiento epidérmico humano o HER2)</p> <p>Genes de ciclinas e inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (p27, p21)</p> <p>Genes relacionados con la angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF)</p> <p>Genes productores de moléculas de adhesión y glicoproteínas (CD44; cadherina E, CDH1; antígeno sialo-Tn)</p> <p>Metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores (MMP, activador del plasminógeno tipo uroquinasa)</p> <p>Genes supresores de las metástasis (NM23H1B)</p> <p>Sobreexpresión y altos niveles circulantes de microARN</p> <p>Aberraciones epigenéticas como los niveles de metilación</p> <p>Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARG)</p> <p>ADN tumoral circulante</p> <p>Colágeno soluble tipo IV</p> <p>Deleciones en 18q”</p>

**Tabla 4.** *Marcadores moleculares en los que se ha estudiado su asociación con el pronóstico y cuya aplicación en la práctica clínica en el CCR es prometedora<sup>9</sup>.*

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dekker, E. et al. (2019) "Colorectal cancer", *The Lancet*, 394(10207), pp. 1467-1480. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32319-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32319-0/fulltext) [Consultado]
2. World Health Organization, *Global Cancer Observatory*, Disponible en: <https://gco.iarc.fr> [Consultado]
3. Subcomité de cáncer colorrectal, y metástasis hepáticas (2018), *Protocolos de abordaje en Red de pacientes con Cáncer Colorrectal y protocolo de Metástasis Hepáticas*. Disponible en: [Consultado]
4. Bray, F. et al. (2018) "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394-424. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492> [Consultado]
5. Macrae, F. A. (2021), "Colorectal cáncer: Epidemiology, risk factors, and protective factors", *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors> [Consultado]
6. Frucht, H. y Lucas, A. L. (2020), "Molecular genetics of colorectal cancer", *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-colorectal-cancer> [Consultado]
7. Juárez-Vazquez, C. I. y Rosales-Reynoso, M. A. (2014), "Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares", *Gaceta Médica de México*, 150, pp. 154-164. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n2/GMM\\_150\\_2014\\_2\\_154-164.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n2/GMM_150_2014_2_154-164.pdf) [Consultado]
8. Compton, C. C. (2020), "Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer", *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer> [Consultado]
9. Vilallonga, R et al. (2008), "Carcinomas neuroendocrinos de colon y recto. Experiencia de una unidad en seis años", *Revista Española de Enfermedades digestivas*, 100(1), pp. 11-16. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082008000100003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000100003) [Consultado]
10. Macrae, F. A., et al. (2021), "Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer", *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer> [Consultado]
11. Dubois, A. (2020), "Cáncer de colon", *Fisterra*. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/cancer-colon/#32820> [Consultado]

12. Doubeni, C. (2020), "Test for screening for colorectal cancer", *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer> [Consultado]
  
13. Rordriguez-Bigas, M. A. y Grothey, A. (2021), "Overview of the management of primary colon cancer", *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer> [Consultado]
  
14. Rodríguez Salas, N. Jiménez Gordo A. (2019). *"Adenocarcinoma de colon y recto. Atlas clínico descriptivo, con implicaciones pronósticas y terapéuticas en función de la localización de la neoplasia"*. Almería: Pharma & Health consulting.
  
15. Di Fiore, F. Et al. (2007), "Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy", *British Journal of Cancer*, 96, pp. 1166-1169. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6603685> [Consultado]
  
16. *Foundation Medicina Inc, Roche Inc. "Genómica en la medicina personalizada: sentando las bases. Guía básica"*.
  
17. Surrallés, M. L. (2013), Significació pronòstica de l'estatus mutacional del gen K-RAS en càncer de còlon. Estudi retrospectiu." Dpt de Genètica i Microbiologia Unitat de Genètica de la *Facultat de Biociències de la UAB*. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=84067> [Consultado]
  
18. Wen-Long Guan, et al. (2020), "Clinicopathologic Features and Prognosis of BRAF Mutated Colorectal Cancer Patients", *Frontiers in Oncology*. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.563407/full> [Consultado]
  
19. Hobbs, G. A. et al. (2016), "RAS isoforms and mutations in cancer at a glance", *National Library of Medicine*, 129(7), pp. 1287-1292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985062/> [Consultado]
  
20. Nagasaka, M. et al. (2020), "KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne?", *Cancer Treatment Reviews*, 84(101974). Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30012-8/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30012-8/fulltext) [Consultado]
  
21. Andreyev, H. J. N. et al. (1998), "KRAS Mutations in Patients With Colorectal Cancer: the Multicenter "RASCAL" Study", *Journal of the National Cancer Institute*, 90(9), pp. 675-684. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/90/9/675/1006875> [Consultado]
  
22. Yue Hu, et al. (2018), "Prognostic Value of NRAS Gene for Survival of Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (11), pp. 3001-3008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318417/> [Consultado]

23. Andreyev, H. J. N. et al. (2001), "Kirsten ras Mutations in Patients With Colorectal Cancer: the Multicenter "RASCAL II" Study", *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), pp. 692-696. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6691964?proof=t> [Consultado]